

Aus dem Institut
für Arbeits- und Sozialmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität

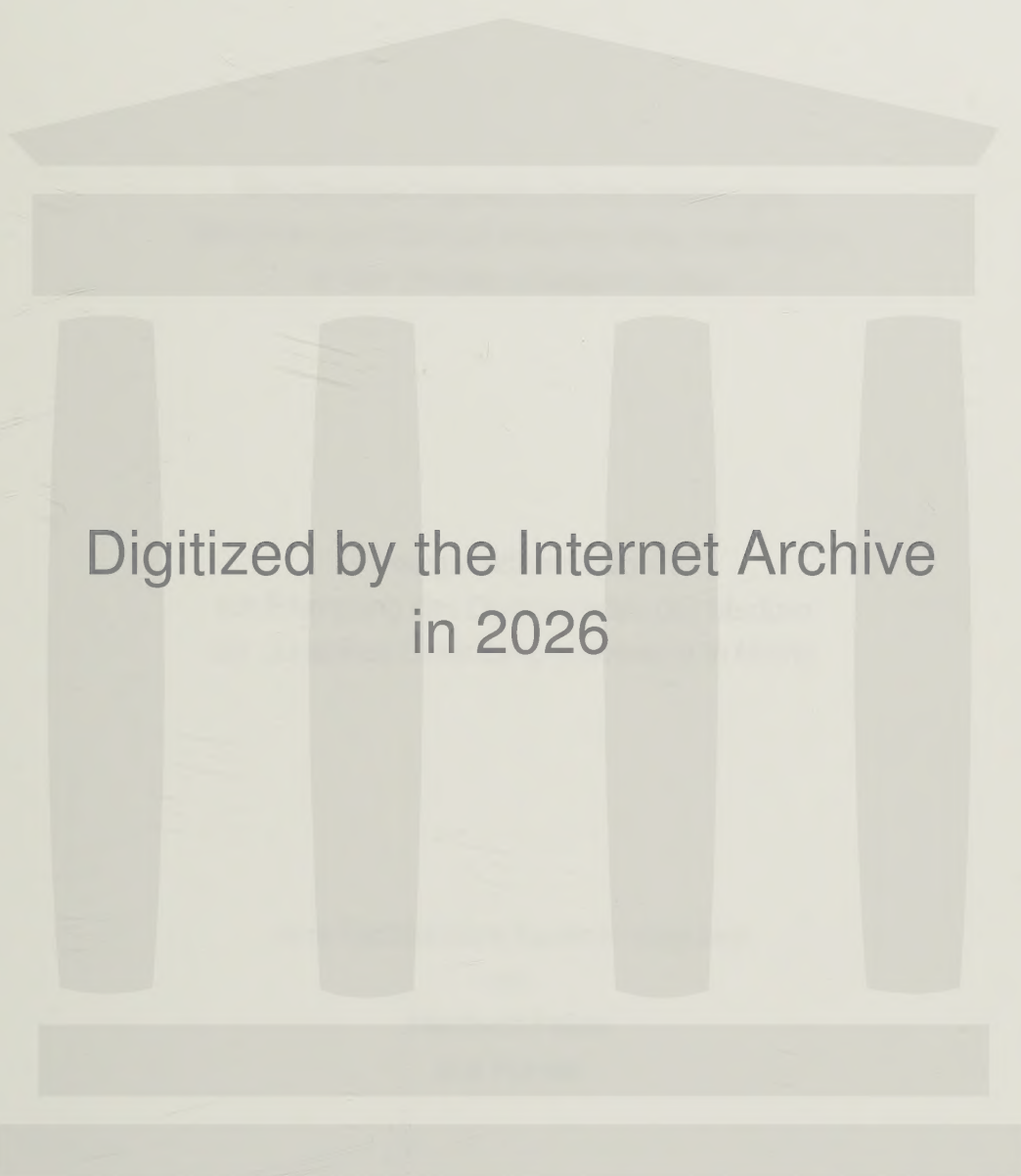
**Neurophysiologische Untersuchungen
bei lösungsmittlexponierten Arbeitnehmern
in der Polstermöbelindustrie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von
Herbert Peise
aus Runkel

Mainz 1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554422_0022

Aus dem Institut
für Arbeits- und Sozialmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität

**Neurophysiologische Untersuchungen
bei lösungsmittlexponierten Arbeitnehmern
in der Polstermöbelindustrie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Herbert Peise

aus Runkel

Mainz 1988

Dekan: Professor Dr. med. H. Thelen
1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Konietzko
2. Gutachter: Professor Dr. med. H.C. Hopf

Tag der Promotion: 18.05.1988

Gliederung

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Einführung in die Problematik	3
2.1. Verwendung von Lösungsmitteln	3
2.2. Toxikokinetik	3
2.3. Biotransformation	5
2.4. Die Neurotoxizität von Lösungsmitteln	8
2.4.1. Wirkungen auf das periphere Nervensystem	8
2.4.2. Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	10
2.5. Neurophysiologische Befunde	11
3. Material und Methode	14
3.1. Probanden	14
3.2. Arbeitsplatzbeschreibung	17
3.3. Lacke, Kleber und Lösemittel	20
3.4. Produktanalyse	21
3.5. Schadstoffbestimmung in der Luft (air monitoring)	24
3.6. Schadstoffbestimmung im Blut (Biological monitoring)	27
3.7. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit in peripheren Nerven	28
3.8. Visuell evozierte Potentiale (VEP)	32
3.9. Untersuchungsablauf	38
3.10. Statistische Auswertung	38
4. Ergebnisse	42
4.1. Produktanalyse	42
4.2. Blutanalyse	44
4.3. Raumluftanalysen	46
4.4. Nervenleitgeschwindigkeiten	48
4.5. Visuell evozierte Potentiale	52

		Seite
5.	Diskussion	68
5.1.	Schadstoffbelastung	68
5.2.	NLG	70
5.3.	VEP	71
6.	Zusammenfassung	77
7.	Literatur	78

1. Problemstellung

Organische Lösemittelgemische, die heute in der Industrie wie auch in den privaten Haushalten häufig und vielseitig eingesetzt werden, können beim Menschen zu akuten Vergiftungen und bleibenden Gesundheitsschäden führen.

Durch moderne Arbeitsschutzmaßnahmen sind jedoch heute die klinischen Lösungsmittelvergiftungen, die schwere Schäden des Zentralnervensystems - meist in Form eines narkotischen Syndroms - aufgezeigt haben, selten geworden (GRANDJEAN et al. 1955, MÜNCHINGER 1963).

Das Interesse der Arbeitsmediziner in zahlreichen epidemiologischen und experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre zielte daher auf den Nachweis auch von subklinischen Frühschädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems unter langfristiger Lösungsmittelsexposition in niedrigen Konzentrationen.

Mit der Registrierung von evozierten Potentialen in der klinischen Neurologie ist es in den letzten Jahren möglich geworden Leitung und Verarbeitung von Sinnesreizen im ZNS objektiv zu messen und somit auch scheinbar inapparent verlaufende Erkrankungen zu erfassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es festzustellen, ob einfache neurophysiologische Untersuchungen, die in jeder arbeitsmedizinischen Praxis durchführbar sind, Auswirkungen einer langfristigen geringgradigen Lösemittelmischexposition auf das Nervensystem nachweisen können.



Es wurden daher von Spritzlackierern der Möbelindustrie visuell evozierte Potentiale analysiert, periphere Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen und die äußere und innere Lösemittelbelastung ermittelt.

Zu Beginn soll auf die besondere Problematik der Lösemittelgemische hingewiesen werden, die eine eindeutige Zuordnung von Belastung und Beanspruchung des Organismus wegen vielseitiger Interaktionen der Einzelkomponenten nicht ermöglichen.

2. Einführung in die Problematik

2.1. Verwendung von Lösungsmitteln

Organische Lösungsmittel werden in großen Mengen zur Verarbeitung von Lacken, Farben und Klebstoffen verbraucht. Der Lösemittelanteil dieser Produkte beträgt bis zu 80 %.

Die Lacklösemittel werden eingesetzt um feste oder hochvisköse Bindemittelkomponenten ohne chemische Umsetzung aufzulösen und so die Lackviskosität auf das jeweilige Verarbeitungsverfahren optimal einzustellen. Aus Lacktechnischen Gründen werden fast immer Lösungsmittelgemische, die oft bis zu zehn Komponenten und mehr zählen, verwendet. So ist z.B. die Flüchtigkeit der Lösemittel bestimmend für die Trocknung und Aushärtung der Lackierung. In jeder Phase des Lackierungsprozesses werden Lösemittel in die Raumluft abgegeben. Als grobe Richtwerte gelten ca. 25 % der ursprünglichen Menge als Abgabemenge beim Spritzvorgang und ca. 50 % der aufgetragenen Lösungsmittelmenge während der ersten 30 Minuten der Trockenzeit (ULLMANNS Enzyklopädie der techn. Chemie, Band 15, 1978).

2.2. Toxikokinetik

Durch ihre hohe Lipidlöslichkeit passieren organische Lösemittel leicht biologische Membranen und schädigen in unterschiedlichem Maße einzelne Organsysteme des Menschen (Senatskommission der DFG, 1983; TRIEBIG und BRAUNE, 1983; DAUNDERER, 1984).

Bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften sowie durch die häufige Verarbeitung im Spritzverfahren am Arbeitsplatz

werden organische Lösungsmittel zum überwiegenden Teil über den Respirationstrakt aufgenommen. Sie folgen hierbei den physiologischen Gesetzmäßigkeiten von Ventilation und Diffusion.

Bei Expositionsbeginn diffundieren Lösemittel entlang des großen Konzentrationsgefälles zwischen Alveolarraum und Kapillarraum sehr schnell ins Blut. Schon nach einer Expositionsdauer von 10 sec. läßt sich z.B. Toluol im arteriellen Blut nachweisen (ÄSTRAND, I; EHRNER-SAMUL, H.; KOLBOM, A.; u. ÖVRUM, P., 1972). Die pulmonale Retention sinkt dann bei andauernder Exposition bis nach ca. 2 Stunden ein Gleichgewicht erreicht ist (NOMIYAMA, K. et NOMIYAMA, H., 1974a). Die Retention z.B. für Toluol beträgt dann ca. 50 % (SRBOVA, J. u. THEISINGER, J., 1952; NOMIYAMA, K. et NOMIYAMA, H., 1974b). Die Aufnahme des Lösemittels in das zirkulierende Blut wird maßgeblich vom Löslichkeitsverhalten des Gases im Blut bestimmt. Der Verteilungskoeffizient Blut/Luft wird für Toluol in der Literatur mit 11,2 - 15,6 Liter angegeben bei 37° C (SATO et al., 1972; SHERWOOD, 1976). Der Übertritt in die verschiedenen Gewebe hängt wiederum vom Verteilungskoeffizient Gewebe/Blut des Lösemittels, der Expositionsdauer und der Perfusionsrate des Gewebes ab. Während dieser Verteilungskoeffizient für die meisten Gewebe Werte zwischen 1-3 annimmt, beträgt er für das Verhältnis Fettgewebe/Blut ca. 80 (SATO et al., 1974).

Da die meisten Lösemittel über eine hohe Lipidlöslichkeit verfügen, akkumulieren sie zu einem beträchtlichen Teil im lipidhaltigen Gewebe. Von den lipidreichen Organstrukturen zählt das zentrale Nervensystem sowie das periphere Nervensystem zu den am besten durchbluteten Geweben.

Tierversuche weisen darauf hin daß Fettgewebe ein sogenanntes "tiefes Kompartiment" (ANGERER et al., 1981) darstellt, aus dem eine Elimination nur sehr langsam erfolgt (PYYKKÖ et al., 1977). Kummulationseffekte wiesen auch KONIETZKO et al. (1980) im Blut von Industriearbeitern nach und schlossen auf eine sehr viel höhere Schadstoffansammlung in lipidreichen Geweben.

Nach Expositionsende wird ein Anteil des retinierten Schadstoffes wieder unverändert über die Lunge abgeatmet, dessen Höhe in der Literatur für Toluol mit Werten zwischen 4-16 % angegeben wird (SRBOVA et al., 1952; NOMIYAMA et al., 1974b). Die Abnahme der Toluolkonzentration in der Alveolarluft nach Expositionsende erfolgt sehr viel schneller als im Blut (ÄSTRAND et al., 1972; VEULEMANS und MASSCHLEIN, 1978a, b), was durch eine rasche Elimination des im Lungenkompartiments befindlichen Toluols zu erklären ist. In der anschließenden pulmonalen Eliminationsphase fallen jedoch deutliche inter- und intraindividuelle Unterschiede auf (VEULEMANS und MASSCHLEIN, 1978a).

Die Elimination des Toluols aus dem Blut folgt einer 2 Phasenkinetik. Bis 1 Stunde nach Expositionsende wird eine Halbwertszeit von 30 Minuten angegeben (ÄSTRAND et al., 1972; VEULEMANS und MASSCHLEIN, 1978b). Später wird eine Halbwertszeit von ca. 7,5 Stunden angegeben (BRUGNONE et al., 1976).

2.3. Biotransformation

In mehreren Untersuchungen wurde festgestellt, daß sich die Pharmakokinetik von inhalativ aufgenommenen Lösemitteln unter der Einwirkung körperlicher Arbeit verändert. Eine

erhöhte Ventilationsrate führt zu einer erhöhten Schadstoffaufnahme, die je nach Löslichkeitsverhalten des Stoffes auch schnell zu höheren Blutkonzentrationen führt (ÄSTRAND et al., 1972; ÄSTRAND, 1975; BRUGNONE et al., 1980; CARLSON, 1982a). Für Toluol besteht eine annähernd lineare Relation zwischen der Arbeitsintensität und der gemessenen Schadstoffkonzentration in der Alveolarluft und im Blut (ÄSTRAND, 1975).

Die somit erhöhte Schadstoffkonzentration kann jedoch auch zu einer erhöhten Metabolisierung durch die Enzymsysteme führen (DROZ und FERNANDEZ, 1977).

Aus diesen Beobachtungen folgt jedoch, daß die meist in Laboratorien unter Ruhebedingungen ermittelten Beziehungen zwischen äußerer und innerer Belastung nicht einfach auf die Verhältnisse am Arbeitsplatz übertragen werden können.

Hier kommen auch fast immer Lösungsmittelgemische zur Verarbeitung, wobei zum Teil erhebliche Metabolismusinteraktionen zwischen den Einzelsubstanzen anzunehmen sind, die zu einer Potenzierung oder Inhibition der toxischen Wirkungen führen können (Senatskommission der DFG, 1983). So hemmt Toluol den Metabolismus von Styrene (IKEDA und HIRAYAMA, 1978), Benzol (SATO und NAKAJIMA, 1979b), Dichlormethan (CINCHTA et al., 1979) und Trichlorethylen (IKEDA, 1974). Es handelt sich hier um kompetitive Mechanismen. Für Benzol konnte eine kompetitive Verdrängung von den mikrosomalen Enzymrezeptoren durch Toluol beobachtet werden (SATO und NAKAJIMA, 1979b).

Die Interaktionen zwischen Toluol und n-Hexan zeigen sowohl in vitro in der Lebermikrosomenfraktion als auch in vivo durch intraperitoneale Schadstoffapplikation bei Ratten eine Hemmung des n-Hexan Metabolismus (PERBELLINI et al., 1982). Dies verdeutlicht die Beobachtung von TAKEUCHI et al. (1981), daß Ratten unter Toluol-n-Hexan Exposition schwächere

neurotoxische Symptome aufwiesen als unter n-Hexan Exposition alleine, da der Abbau des n-Hexans zu weitaus neurotoxischeren Substanzen führt (KRASAVAGE et al., 1980).

Auch andere, nicht unmittelbar durch den Arbeitsprozeß aufgenommene Stoffe können den Metabolismus von Lösemitteln verändern. So führt Phenobarbital zu einer Aktivierung der mikrosomalen Enzymsysteme und damit zu einer Steigerung des Metabolismus von n-Hexan (COURI et al., 1976; FROMMER und ULRICH, 1974) sowie von Toluol (IKEDA und OHTSUJI, 1971). Den gleichen Effekt beobachtete WALDRON et al. (1983) auch an Menschen. Hier zeigt sich, daß regelmäßiger Alkoholgenuß den Metabolismus von Toluol beschleunigt. Demgegenüber führt einmalige Alkoholzufuhr bis zu 42,5 % höheren Toluolblutkonzentrationen im Vergleich mit Exposition ohne Alkoholzufuhr. Hier wird über eine kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenase der Toluolabbau behindert (WALDRON et al., 1983; SATO et al., 1981; WILSON et al., 1983).

Dieses Beispiel verdeutlicht die komplexen Mechanismen der Metaboliteninteraktionen, wobei der gleiche Stoff sowohl hemmend als auch fördernd wirken kann. Das in der Arbeitsmedizin bewährte Belastungs-Beanspruchungskonzept läßt sich nicht kritiklos auf die Belastung durch Lösemittelgemische übertragen. Aus diesem Grunde gelten die bisherigen MAK- und BAT-Werte auch jeweils nur für Reinsubstanzen. Als Belastung ist jede Einflußgröße zu verstehen die im menschlichen Organismus eine Reaktion auslösen kann, während als Beanspruchung die durch Belastung verursachten Veränderungen gelten (LEHNERT, 1980).

2.4. Die Neurotoxizität von Lösemitteln

2.4.1. Wirkungen auf das periphere Nervensystem

Die Symptome der Lösungsmittelvergiftung sind in der Nervenheilkunde schon sehr früh beschrieben worden. DORNER berichtete schon 1919 über einen Arbeiter der in einen Tank Petroleumbenzin gefallen war. Dieser war 3 Tage bewußtlos und 7 Monate später stellten sich zunehmende Schmerzen sowie Schwäche in den Gliedern, Empfindungsstörungen für Kälte und Wärme, sowie ein reduziertes Berührungsempfinden ein.

Seither wurden viele Berichte über berufsbedingte n-Hexan Neuropathien veröffentlicht (INOUE et al., 1969; HERSKOWITZ et al., 1971; ALLEN et al., 1975). Das klinische Bild zeigt meist ein Polyneuropathiesyndrom vom primär axonalen Läsionstyp. Zu Beginn stehen oft schwer objektivierbare Symptome wie Para- und Hypaesthesien, Hyperpathien und Spontanschmerzen. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist kaum oder nur gering vermindert (TRIEBIG et al., 1978, 1982, 1983; JUNTUNEN et al., 1980; LE QUESNE, 1982). Im EMG finden sich früh Denervierungszeichen und Hinweise auf einen Schwund an motorischen Einheiten (ALTENKIRCH, 1984).

Polyneuropathiesyndrome fanden sich auch bei chronischem Lösemittelabusus in Form des "Schnüffeln" Keton und Hexacarbonhaltiger Kohlenwasserstoffgemische (YOTO et al., 1974; SUZUKI et al., 1974; ALTENKIRCH et al., 1976). Die hierbei eingeatmeten Mengen führten auch zu rasch aufsteigenden schlaffen Paresen, die zum Teil eine künstliche Beatmung erforderten. Bei einem tödlich verlaufenden Fall zeigten die Autopsiebefunde neben peripher-neurogenen Schäden auch Untergänge von Vorderhornzellen und Axonschäden spinaler Strangsysteme (PROCKOP et al., 1976).

Anhand morphologischer Befunde aus Tierexperimenten und Humanbiopsien beschreibt ALTENKIRCH (1979) riesenhafte Axonanschwellungen proximal des Ranvierschen Schnürringes mit retrograden Faseruntergängen. SCHAUMBURG und SPENCER (1975, 1976, 1980) zeigten in Tierversuchen eine Degeneration der Myelinscheiden in den langen Bahnen des Rückenmarkes. Sie vermuten als eigentlichen Schädigungsmechanismus eine enzymatisch bedingte toxische Störung des axonalen Transports. Die Läsionen erscheinen zuerst in den distalen Axonabschnitten und schreiten dann nach proximal fort, wobei sensible Fasern mit großem Durchmesser eher betroffen sind als motorische Fasern (RIZUTTO et al., 1977; ALTENKIRCH et al., 1982b).

In einer großen epidemiologischen Untersuchung an 80 Spritzlackierern der Automobilindustrie fanden ELFOSON et al. (1980) signifikante Gruppenunterschiede. Die exponierte Gruppe zeigte eine erhöhte Vibrationsschwelle, eine verminderte motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus, sowie auch eine geringere sensible Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus suralis. Eine finnische Gruppe von 102 Spritzlackieren zeigte ebenfalls eine erhöhte Vibrationsschwelle, sowie signifikant mehr Verminderungen der Berührungs- und Schmerzempfindung (HUSMAN, 1980).

MUTTI et al. (1982) fand bei Lösungsmittelbelasteten Arbeitern der Schuhindustrie eine signifikant verlangsamte motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus und des Nervus ulnaris. Die durchschnittliche n-Hexan Belastung in der Raumluft betrug 316 mg/m^3 . Klinisch fand sich an akuten Symptomen bei den Belasteten vermehrt Schwindel und Müdigkeit, sowie an chronischen Symptomen Schwäche in den Gliedern, Paraesthesien und Hypaesthesien.

2.4.2. Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Die akute narkotische Wirkung von Lösungsmitteln ist seit langem bekannt (GRANDJEAN et al., 1955). In neuerer Zeit werden Lösemittel in Klebern und Verdünnern immer häufiger von Jugendlichen wegen ihrer anfangs euphorisierenden Wirkung mißbräuchlich inhaliert. Die Palette der klinischen Symptomatik reicht von Kopfschmerzen, Schwindel, Excitation, Euphorie, Rausch bis hin zur Narkose mit nachfolgender zentraler Atemlähmung (WIRTH, 1981). Diese Produkte enthalten meistens Toluol, Xylol, Etyhlacetat sowie aromatische und hexacarbonhaltige Kohlenwasserstoffverbindungen.

In Fallstudien wurden auch zum Teil persistierende cerebellare und pyramidale Syndrome sowie auch Abbausyndrome mit bleibender Veränderung der Persönlichkeit und der intellektuellen Leistung beschrieben (BOOR et HURTIG, 1977; GRABSKI, 1961; KNOX et NELSON, 1966; KELLY, 1975; KING et al., 1981).

Insgesamt spiegelt die Symptomatik das Bild einer toxischen Encephalopathie wieder. Der Schädigungsmechanismus ist noch weitgehend unbekannt. Vorstellbar wären Membranläsionen durch die gute Lipidlöslichkeit des Toluols, die in vitro häufig zur Extraktion der Membranlipide aus Zellverbänden genutzt wird. Die Symptome seitens des zentralen Nervensystems lassen sich durch dessen hohe Blutperfusion und der Affinität des Toluols zu lipidreichen Geweben erklären (SATO et al., 1974). KING et al (1981) fanden in 6 letal verlaufenden Intoxikationen deutlich höhere Toluolkonzentrationen im Gehirn als im Blut.

Chronische Lösemittelexposition in niedriger Konzentration führt jedoch auch gehäuft zu subjektiven Symptomen wie außergewöhnliche Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Vergeßlichkeit, Schlafstörungen, Dysphorie u.ä., die sehr deutlich die Exponierten von den Kontrollpersonen unterscheiden (BLUME et al., 1975; KNAVE et al., 1978, 1979;

HARKÖNEN, 1978; HUSMAN, 1980, ELOFSSON et al., 1980; GREGERSEN et al., 1984; RIßBERG et al. 1984). Die Symptome entsprechen weitgehend dem in der Neurologie als neurasthenisch bezeichneten Syndrom. Die Prognose ist jedoch nicht immer günstig. Bei lösemittlexponierten Arbeitern fand GREGERSEN (1982) während einer Nachfolgeuntersuchung nach 5 1/2 Jahren noch gesteigerte Gedächtnisstörungen und eine verminderte Konzentrationsfähigkeit, obwohl die Lösemittlexposition vermindert oder gänzlich eingestellt war. In vielen Studien konnten diese subjektiven Symptome mit psychophysiologischen Testverfahren objektiviert werden (KONIETZKO et al., 1975; HANE et al., 1977; HARKÖNEN et al., 1978; HÄNINEN et al., 1976; KNAVE et al., 1978; SEPPÄLÄINEN et al., 1978; HUSMAN, 1980; ELOFSSON, 1980; LINDSTRÖM et MARTELIN, 1980; MUTTI et al., 1984).

LEHRL et al (1984) testeten an 132 Holzlackierern die informationspsychologischen Grundgrößen der mentalen und mnestischen Fähigkeit und fanden eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante kürzere Gegenwartsdauer, eine Beeinträchtigung des Neugedächtnisses, sowie gewisser visokonstruktiver Fähigkeiten. Eine Tendenz zur "dose-response" Relation fanden GREGERSON et al (1984), während ELOFSSON (1980) keinerlei Hinweise dafür fand.

2.5. Neurophysiologische Befunde

In zahlreichen Untersuchungen wurde festgestellt, daß lösungsmittelbelastete Arbeitnehmer auffallend mehr abnormale EEG-Befunde aufwiesen als die entsprechende Kontrollgruppe (KONIETZKO et al., 1973, 1975c; SEPPÄLÄINEN, 1973, 1978; HERKÖNEN et al., 1978; KNAVE et al., 1978; ELOFSSON et

al., 1980; JUNTUNEN et al., 1982). Unter Patienten mit Lösungsmittelvergiftungen fand SEPPÄLÄINEN (1980a) in 65 % der Fälle abnorme EEG-Befunde, ebenso unter Lösungsmittel-exponierten Arbeitern mit Symptomen in 40-72 % der Fälle (SEPPÄLÄINEN, 1973). Demgegenüber wurden bei Malern der Bauindustrie nur in 17 % und bei Spritzlackierern der Automobilindustrie in 31 % der Fälle auffällige EEG-Veränderungen festgestellt (SEPPÄLÄINEN et al., 1978).

Dies zeigt eine Tendenz zu vermehrten EEG-Veränderungen bei höherer Exposition, die jedoch relativ unspezifisch sind. SEPPÄLÄINEN et HARKÖNEN (1976) fanden eine erhöhte theta-Aktivität, während in anderen Studien die alpha Aktivität erhöht war. (KNAVE et al., 1978; ELOFSSON et al., 1980). Daher muß der Wert von EEG-Untersuchungen zur Auffindung von subklinischen Lösemittelwirkungen auf das Nervensystem angezweifelt werden (KONIETZKO, 1979; JUNTUNEN, 1982).

Mit der Registrierung evozierter Potentiale ist es möglich geworden Leitung und Verarbeitung von Sinnesreizen im Zentralnervensystem objektiv zu messen. In der klinischen Neurologie sind besonders die visuell evozierten Potentiale (VEP) ein wichtiges Kriterium in der Frühdiagnostik scheinbar inapparent verlaufender Erkrankungen des Sehnerven. Signifikante VEP Veränderungen in Form von Amplitudenabnahme und einer Verlängerung der Latenzen sind auch während der Narkose beschrieben worden (BRAZIER, 1970), sowie bei chronischem Alkoholismus (COGER et al., 1976; PORJESZ et al., 1978).

In Untersuchungen lösungsmittelbelasteter Arbeiter sind visuell evozierte Potentiale bisher selten abgeleitet worden, obwohl sie eine Möglichkeit bieten "Neurone cerebraler Struktur und Integrationseinheiten auf ihre Funktion hin zu untersuchen" (DENKHAUS et al., 1984).

ELOFSSON et al. (1980) fand bei 80 Spritzlackierern längere Latenzen der durch Musterumkehrreizung gewonnenen Potentiale. Die Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollgruppe waren jedoch nicht signifikant. Bei 15 Arbeitern, die im Durchschnitt 10 Jahre mit technischem n-Hexan exponiert waren, fanden SEPPÄLÄINEN et al. (1979) geringe Amplituden - sowie Latenzverlängerungen der blitzevozierten Potentiale. Schachbrettmusterevozierte visuelle Potentiale bei 50 Autolackierern zeigten ebenfalls diskrete Latenzzunahmen (DENKHAUS et al., 1984). All diese Befunde lassen jedoch eine spezifische Zuordnung der visuell evozierten Potentiale als Beanspruchungsparameter des Nervensystems bei chronischer Lösemittelbelastung noch nicht zu.

Zusammenfassend entfalten also organische Lösungsmittel in hoher Konzentration eine toxische Wirkung im Nervensystem die sich klinisch nachweisen läßt.

Chronische Lösungsmittelbelastung in geringen und mittleren Konzentrationen, wie sie heute im Arbeitsbereich anzutreffen sind, führen oft nur zu schwer objektivierbaren Symptomen.

Andererseits verfügen die Zellstrukturen des Nervensystemes nur über eine sehr beschränkte Regenerationsfähigkeit, sodaß aus arbeitsmedizinischer Sicht der Früherkennung von bereits subklinischen Läsionen eine große Bedeutung zukommt.

Die Registrierung der Nervenleitgeschwindigkeit erlaubt im peripheren Nervensystem eine frühzeitige Erfassung von Markscheidenläsionen, axonale Schädigungen lassen sich jedoch nicht frühzeitig nachweisen.

Die visuell evozierten Potentiale weisen bei bestimmten neurologischen Erkrankungen auch subklinische Läsionen der zentralen Sehbahn nach.

3. Material und Methode

3.1. Probanden

Die Untersuchungen an insgesamt 41 Personen wurden alle in einer Polstermöbelfabrik vorgenommen. Die lösungsmittelbelastete Gruppe setzte sich zusammen aus jeweils 10 Lackierern und 10 Kleberinnen im Alter von 20-56 Jahren (Lackierer: Mittelwert, $MW = 38,7$ Jahre, Standardabweichung, $s = 7,0$ Jahre; Kleberinnen: $MW = 36$ Jahre, $s = 5,5$ Jahre) (s. Abbildung 3.1.).

Die Lösemittelbelastungsdauer betrug 2 bis 25 Jahre (Lackierer: $MW = 13,9$ Jahre; $s = 7,1$ Jahre; Kleberinnen: $MW = 11,2$ Jahre, $s = 1,5$ Jahre) (s. Abbildung 3.3.).

Die Kontrollgruppe umfaßte 21 Personen, 11 Männer und 10 Frauen im Alter von 20-59 Jahren ($MW = 37,7$ Jahre, $s = 10,5$ Jahre) aus der Verwaltung und der Schneiderei, die nicht beruflich lösemittlexponiert waren (s. Abbildung 3.2.). Kein Proband der Kontrollgruppe hatte in früheren Jahren Umgang mit Lösungsmitteln.

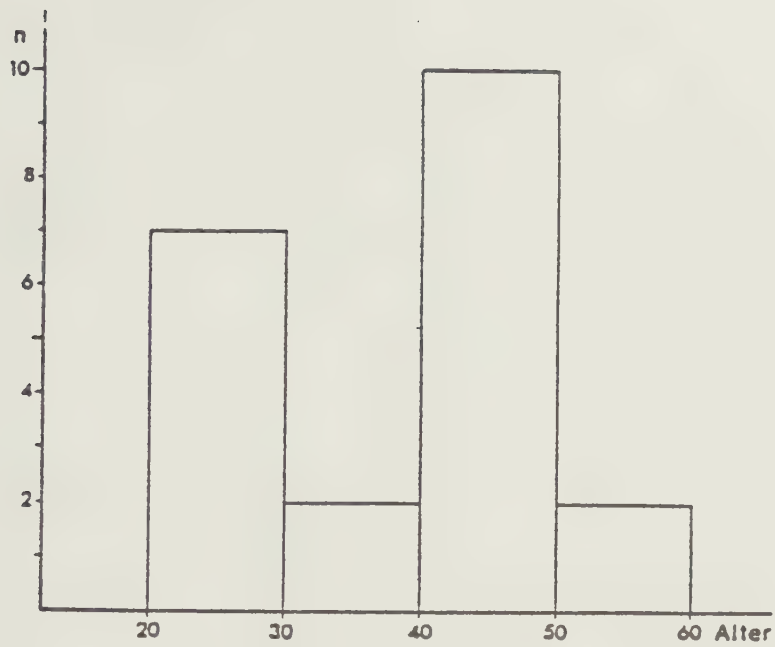


Abbildung 3.1.: Altersverteilung der belasteten Probanden

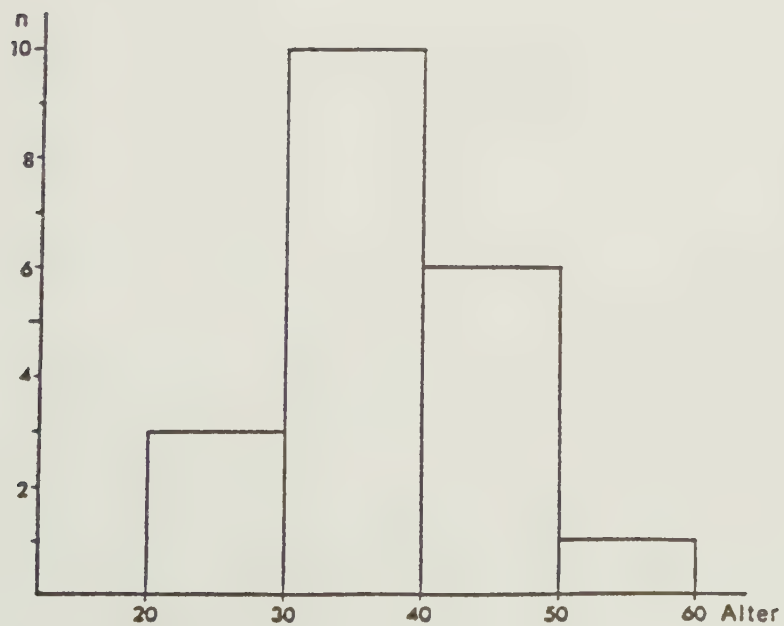


Abbildung 3.2.: Altersverteilung der unbelasteten Gruppe

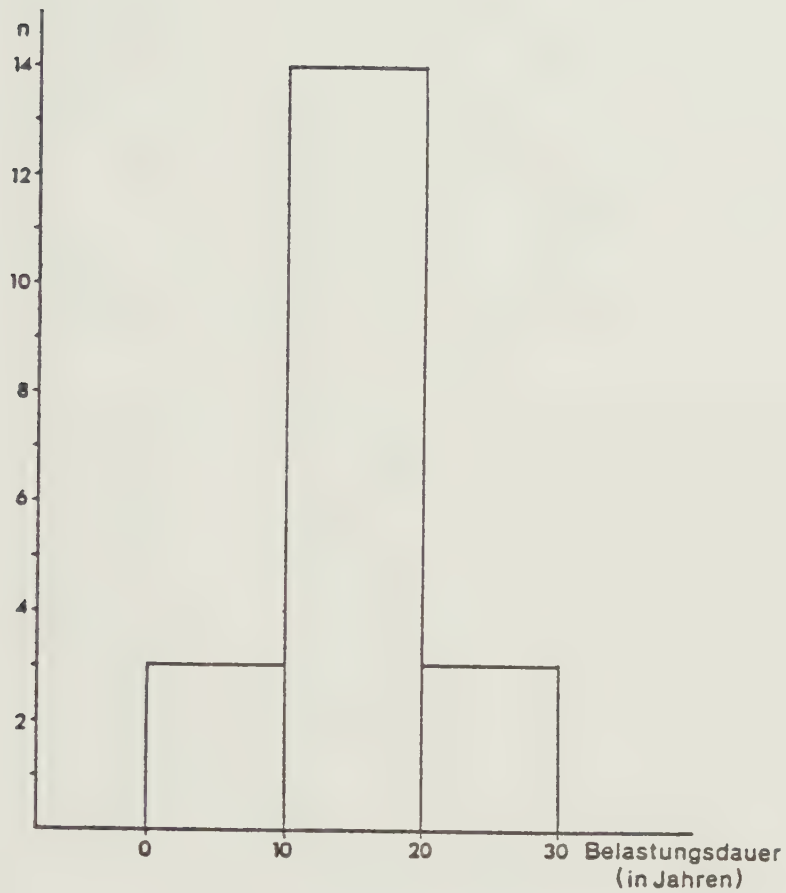


Abbildung 3.3.: Belastungsdauer der untersuchten Probanden

3.2. Arbeitsplatzbeschreibung

Die Spritzlackierer arbeiten in einer Halle an einem Palettenumlaufsystem, worauf die Möbelrohteile von allen Seiten zugänglich transportiert werden. Mit Spritzpistolen werden Grundierungen, Lacke und Beizen aufgetragen, wobei zwangsläufig hohe flüchtige Lösemittelmengen im Aerosol enthalten sind und in die Raumluft abgegeben werden. Zur Schadstoffminderung verfügt die Halle über eine Absaugung oberhalb des Umlaufsystems. (s. Abbildung 3.4.)

Die Polsterkleber besprühen vorgefertigte Schaumstoffteile großflächig und kleben diese dann mehrschichtig auf die Sitzelemente. Hier wird vor wattierten Stellwänden gearbeitet, die am Objekt vorbeisprühenden Klebstoff zum Teil adsorbieren.

Mundschutz und Handschuhe wurden an beiden Arbeitsplätzen nicht getragen.

Den Lösemittelgeruch empfanden viele untersuchte Arbeiter als unangenehm.

Die Arbeitsschicht beträgt 8 Stunden.

(s. Abbildung 3.5.) (Kleber)



Abbildung 3.4. Spritzlackierer am Umlaufsystem



Abbildung 3.5.: Polsterkleber vor der Spritzwand

3.3. Lacke, Kleber und Lösemittel

Die untersuchten Kleberinnen verarbeiteten alle den gleichen Polsterkleber auf Kunstharz-Kautschuk-Basis mit ca. 70 % Lösemittel- und 30 % Feststoffanteil. Der Feststoffgehalt setzt sich zusammen aus ca. 8 % SBS Kautschuk und 22 % Kolphoniumharzen, der Lösemittelanteil aus 65 % Spezialbenzin und ca. 5 % Aceton (Herstellerangaben). Zum Verdünnen des Klebers und zu Reinigungszwecken wurde ein Gemisch aus Estern, Alkoholen und Kohlenwasserstoffen, verwendet.

Die Lackierer spritzten Füllgrund, Hartlack, Zweischichtlack, Mattlack und Lackfarbe. Der Lösemittelanteil dieser Produkte beträgt ca. 80 % und ist ebenfalls eine Mischung aus Estern, Alkoholen und Kohlenwasserstoffen. Der Feststoffgehalt beträgt ca. 20 % und setzt sich zu je 10 % aus Nitrozellulose und Alkydharz, sowie kleinen Mengen Weichmacher, Schleif- und Mattierungsmittel (Zinkseife, Polyäthylenwachs, Rizinusöl, Silikate) zusammen. Die Lackfarbe enthält außerdem noch einen Anteil Pigment (Titanweiß, sowie als Füllmittel Talkum; Herstellerangaben).

Der Hersteller garantiert nur die physikalischen Eigenschaften der verwendeten Produkte. Die chemische Zusammensetzung kann in einem gewissen Rahmen variieren, da es sich nicht um Reinsubstanzen handelt, sondern um technische Produkte. Während der Untersuchung wurden jedoch die gleichen Chargen verarbeitet, sodaß der Lösemittelanteil konstant blieb.

3.4. Produktanalyse

Polsterkleber und Verdünner wurden gaschromatographisch mit der Head-Space Methode analysiert (BINDER, 1969; DROZD et NOVACK, 1979).

Es galten folgende Untersuchungsbedingungen:

Geräte: Sigma 3B mit Flammen-Ionisations-Detektor (FID) mit semiautomatischem Dampfrauminjektor HS 6, x-y-Schreiber, Integrator M3B; alle Geräte von der Firma Perkin-Elmer

Säule: Fused Silica Capillary Column, Flüssigphase SE 52, Länge 50 m, Innendurchmesser 0,23 mm

Temperatur: Probe 30° C

Säule: Anfangstemperatur: 35° C für 6 min
Steigerungsrate: 2° C/min
Endtemperatur: 80° C für 2 min
Injektor: 120° C
Detektor: 200° C

Druckausgleichzeit: 1 min.

Injektionszeit: 5 s

Inkubationszeit: 0,5 h bei 30° C

Trägergas: N₂, Vordruck: 150 kPa

Säulenfluß: 0,9 ml/min

Split: 1:8

Schreiber-Abschwächung: 10 x 64

Die Probentemperatur von 30° C ermöglichte die Analyse der auch unter Arbeitsbedingungen flüchtigen Stoffe.

Die quantitative Analyse des Klebers erfolgte mit Hilfe des Additionsverfahrens. Hierzu wird zu einer jeweils gleichen Menge Kleber eine definierte Menge des zu analysierenden Stoffes zugesetzt. Dadurch ändert sich die für diesen Stoff spezifische Peakfläche im Gaschromatogramm des Klebers, wodurch sich die ursprüngliche Konzentration errechnen läßt.

Für die Konzentration eines Stoffes im Kleber gilt:

$$C_i = \frac{m_i}{V}$$

Nach Zugabe einer bestimmten Stoffmenge m_z beträgt die Konzentration C_i :

$$C_i = \frac{m_i + m_z}{V + V_z}$$

Die Peakflächen A_i sind den Konzentrationen proportional es gilt:

$$\frac{A_i}{A_i} = \frac{C_i}{C_i} = \frac{(m_i + m_z)V}{(V + V_z) m_i} \quad \text{durch umformen:}$$

$$\frac{m_z}{m_i} = \frac{A_i (V + V_z)}{A_i V} - 1$$

$$m_i = m_z \frac{A_i \cdot V}{A_i \cdot V} - 1$$

Der Verdünner wurde anhand von Eichfaktoren, die bei unterschiedlichen Konzentrationen mehrfach bestimmt wurden, quantitativ analysiert. Die Mittelwerte zeigt Tabelle 3.1..

Die Eichfaktoren (f_i) wurden nach folgender Formel berechnet:

$$f_i = \frac{C_i \cdot A_s}{C_s \cdot A_i}$$

Die Berechnung der unbekannten Konzentration C_i wurde nach folgender Formel erstellt:

$$C_i = \frac{f_i \cdot A_i \cdot C_s}{A_s}$$

C_i, C_s : Konzentration des inneren Stoffes bzw. des inneren Standards (Methyl-iso-butyl-Keton) in $\mu\text{g/ml}$

A_i, A_s : den Konzentrationen C_i, C_s entsprechende Peakflächen

Tabelle 3.1.: Eichfaktoren zur quantitativen Analyse des Verdünners

<u>Substanzen</u>	<u>Eichfaktoren</u>
Toluol	0,462
Ethylacetat	0,369
n-Hexan	0,089
n-Heptan	0,198

3.5. Schadstoffbestimmung in der Luft (air monitoring)

Beim Spritzvorgang der Lacke sowie des Klebers werden erhebliche Lösemittelmengen an die Raumluft abgegeben. Zur Bestimmung dieser äußeren Schadstoffbelastung wurden personenbezogene Luftanalysen durchgeführt.

Zum Sammeln der Proben dienten Aktivkohleröhrchen der Firma Du Pont Company, Wilmington, USA. Sie enthalten 150 mg Aktivkohle, aufgeteilt in ein 100 g Kompartiment zum Sammeln und ein 50 g Kompartiment als Kontrollzone.

Die Röhrchen wurden in einer passenden Halterung an der Kleidung in Höhe der Atemzone befestigt und mittels einer batteriebetriebenen Pumpe wurde ein genau definiertes Luftvolumen pro Stunde durchgesaugt.

Um Schadstoffüberladungen zu vermeiden wurden die Röhrchen über der Schicht alle 2 Stunden ausgewechselt. Die beladenen Röhrchen wurden mit zwei Kunststoffkappen luftdicht verschlossen und bis zum Transport ins Labor im Kühlschrank aufbewahrt um eine Diffusion in die Kontrollzone zu vermeiden. Gleichzeitig wurden Luftdruck und Temperatur gemessen um das gesammelte Volumen auf MAK-Standardbedingungen (25° C, 1013 mbar) umzurechnen. Da die Arbeitsplatzbedingungen nur geringfügig mit den Standardbedingungen differierten ist jedoch ein direkter Vergleich möglich.

Die Luftproben wurden so personenbezogen jeweils über eine volle Arbeitsschicht von 8 Stunden gesammelt.

Im Labor wurde die Aktivkohle, aufgeteilt in Sammel- und Kontrollzone, in Probengläser überführt und mit jeweils 1

bzw. 2 ml Benzylalkohol als Eluenten sowie 40-80 mg Methylisobutylketon (4-Methylpentan-2-on) als inneren Standard versetzt. Die Probengläser wurden daraufhin mit einer teflonbeschichteten Gummikappe und einer Alukappe sofort gasdicht verschlossen und sind so für Monate haltbar (BENS-CATH et al., 1978). Die Wiederauffindungsrate beträgt bei diesem Verfahren trotz unterschiedlicher chemischer Stoffklassen (Alkohole, Kohlenwasserstoffe, Ester) praktisch 100 %, das heißt alle Stoffe werden vollständig adsorbiert als auch durch Benzylalkohol vollständig desorbiert (KOLB et POSPISIL, 1978).

Die Reinheit der Aktivkohle (Firma du Pont), des Benzylalkohols (Firma EGA-Chemie), sowie des Methylisobutylketons (Firma Merk) wurde gaschromatographisch mit der Head-space-Methode überprüft. In mehreren Proben mit 100 mg Aktivkohle, 2 ml Benzylalkohol und 80 mg Methylisobutylketon fanden sich bei einer Detektorempfindlichkeit von 10×64 keine Verunreinigungen. Bei höherer Empfindlichkeit, z.B. 1×8 , zeigten sich einige Spuren, die jedoch nicht mit den Lösungsmittelpeaks interferierten.

Mit Verdünnungsreihen der zu untersuchenden Stoffe in Benzylalkohol wurden die Eichgeraden erstellt (s. Abbildung 3.6.).

Die Eichlösung und die adsorbierten Luftproben wurden unter den gleichen Bedingungen wie auf Seite 21 beschrieben analysiert.



Abbildung 3.6.: Eichgeraden in Benzylalkohol

1 = iPentan; 2 = n-Pentan; 3 = 2,2 Di-
methylbutan; 4 = 2,3 Dimethylbutan;
5 = 2-Methylpentan; 6 = 3-Methylpentan;
7 = n-Hexan; 8 = n-Heptan; 9 = Ethylacetat;
10 = Toluol

3.6. Schadstoffbestimmung im Blut (Biological monitoring)

Als Maß für die innere Schadstoffbelastung der Kleberinnen und Lackierer wurde deren Toluolkonzentration im venösen Blut zu Beginn und am Ende einer Arbeitsschicht bestimmt. Toluol, Xylol und Ethylacetat sind nach Herstellerangaben die Hauptkomponenten der verarbeiteten Lacke. Im Polsterkleber bilden Toluol, n-Hexan, Ethylacetat sowie einige Butan- und Pentan-isomere den größten Anteil. Da in beiden Produkten vertreten kommt dem Toluol in dieser Untersuchung die Funktion einer Leitkomponente zu (Ethylacetat ließ sich in keiner Blutprobe nachweisen). Die Blutspiegelbestimmung mit der Head-space-Gaschromatographie zeigt eine gute Korrelation zur äußeren Belastung (ANGERER et BEHLING, 1981). Die Probennahme und die Schadstoffbestimmung sind hier einfacher durchzuführen als in der Alveolarluft.

Die Blutproben wurden einer Armvene mit einer heparinversetzten Spritze (0,1 ml Heparin/5 ml Blut) entnommen und in Probengläschen umgefüllt, welche mit teflonbeschichteten Gummistopfen und Alukappen gasdicht verschlossen wurden. Die gaschromatographische Analyse erfolgte mit den unter 3.5. genannten Geräten unter folgenden Bedingungen:

Geräte:	Sigma 3B mit Flammen-Ionisations-Detektor (FID) und semiautomatischem Dampfrauminjektor HS 6, x-y-Schreiber, Integrator M3B; alle Geräte von der Firma Perkin-Elmer
Säule:	Fused Silica Capillary Column, Flüssigphase SE 52, Länge 50 m, Innendurchmesser 0,23 mm

Temperatur: Probe 60° C

Säule:	Anfangstemperatur: 40° C für 4 min Steigerungsrate: 4° C/min Endtemperatur: 80° C für 2 min Injektor: 120° C Detektor: 200° C
Druckaufbauzeit:	1 min, druckgeregelter Aufbau
Injektionszeit:	5 s
Inkubationszeit:	60 min bei 40° C
Trärgas:	N ₂ , Vordruck: 200 kPa
Säulenfluß:	1,1 ml/min
Split:	1:10
Schreiber-Abschwächung:	1 x 2

Es wurde jeweils der Mittelwert aus zwei Messungen gebildet.

3.7. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit in peripheren Nerven

Die Geschwindigkeit, mit der die Erregung in peripheren Nerven fortgeleitet wird, ist umgekehrt proportional zur Membrankapazität. Isolierende Myelinschichten verdicken die Nervenmembran, vermindern ihre Kapazität und erhöhen damit die Nervenleitgeschwindigkeit (POECK, 1978). Erkrankungen, die Veränderungen an den Markscheiden bewirken, setzen die Nervenleitgeschwindigkeit herab. Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit im peripheren Nerven erlaubt also funktionelle und anatomische Läsionen der Markscheiden zu erkennen, oft schon bevor eine Funktionsstörung oder Degeneration der Axone eingetreten ist.

Zur Ermittlung der Leitgeschwindigkeit motorischer Nervenfasern wird der Nerv elektrisch gereizt und die Reizantwort von einem distalen Muskel abgeleitet. Auf einem Kathodenstrahloszillographen werden der Reizartefakt und die Reizantwort des Muskels dargestellt und die Latenzzeit gemessen. In diese Zeitmessung geht auch die Übertragung an der neuromuskulären Synapse sowie die Erregungsbildung und -ausbreitung an der postsynaptischen Muskelmembran mit ein. Aus einer einzigen Messung kann daher nicht unmittelbar die motorische Nervenleitgeschwindigkeit errechnet werden. Durch Stimulation des Nerven an einem proximalen und einem distalen Punkt läßt sich jedoch aus der Differenz der gemessenen Latenzzeiten die reine Leitungszeit für die Strecke zwischen beiden Reizpunkten nach folgender Formel berechnen:
(s. Abbildung 3.7.)

$$V = S / t$$

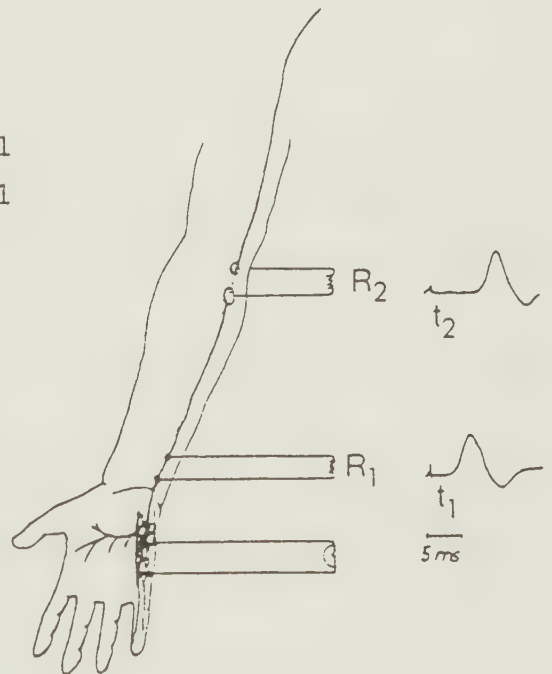
V = Geschwindigkeit

s = Wegdifferenz = $R_2 - R_1$

t = Latenzdifferenz = $t_2 - t_1$

Abbildung 3.7.:

Motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris
(modifiziert nach POECK, 1982)



Für die langen Nervenbahnen der Extremitäten korreliert die oberflächlich gemessene Strecke zwischen den Reizpunkten gut mit dem tatsächlichen Nervenverlauf (LUDIN und TACHMANN, 1979). Bei richtiger Lage der Ableitelektroden erhält man eine biphasische Reizantwort, deren Beginn durch einen negativen steilen Anstieg gut zu erkennen ist. Das Verfahren berücksichtigt nur die Fasern mit der höchsten Leitgeschwindigkeit, da als Latenzzeit jeweils die Zeit bis zum Beginn der Muskelantwort gemessen wird.

Für die großen motorischen Armnerven beträgt die maximale Leitgeschwindigkeit ca. 60 m/sec. Es besteht eine Abhängigkeit von der Temperatur und in geringem Maße auch vom Alter (LOWITSCH et al., 1977; HOPF et al., 1979). Die Leitgeschwindigkeit nimmt pro Grad C um 1,2-2,4 m/s zu. Um vergleichbare Werte zu erhalten wurde die Hauttemperatur bei den untersuchten Probanden mit einer Infrarotlampe im Bereich zwischen 32-32,5° C gehalten.

Gemessen wurde die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris durch Reizung mit einer Oberflächen-elektrode im Sulcus ulnaris des Ellenbogen und am Handgelenk. Die Muskelantwort wurde am Musculus abductor digiti minimi abgeleitet.

Gemessen wurde mit dem Gerät MS 92 der Firma Medelec Limited, Surrey, Großbritannien.

Technische Daten und Einstellungen:

Verstärkerdaten einschließlich des Vorverstärkers PA 89:

Empfindlichkeit: 2mV/Einheit,

Rauschpegel: 6µV peak to peak,

Eingangsimpedanz: 100 Ohm, parallel mit 50pF,

Frequenzbereich: 2 Hz-100 Hz.

Registriersystem: gleiche Frequenzeigenschaften wie die Verstärker.

Reizdauer: 0,1 ms, Rechteckimpuls,

Reizfrequenz: 2 Hz,

Reizstrom: 100mA.

Reizelektroden: Kugel aus Edelstahl mit einem Durchmesser von 0,7 mm und einem Abstand von 2,5 cm.

Ableitelektroden: in physiologischer Kochsalzlösung getränkte Filzelektroden mit einer Breite von 2 cm.

Erdungselektrode: in physiologischer Kochsalzlösung getränkter Filzstreifen.

Die Reizantwort wird jeweils auf einem Oszillographen sichtbar dokumentiert und auf einen x-y-Schreiber übertragen.

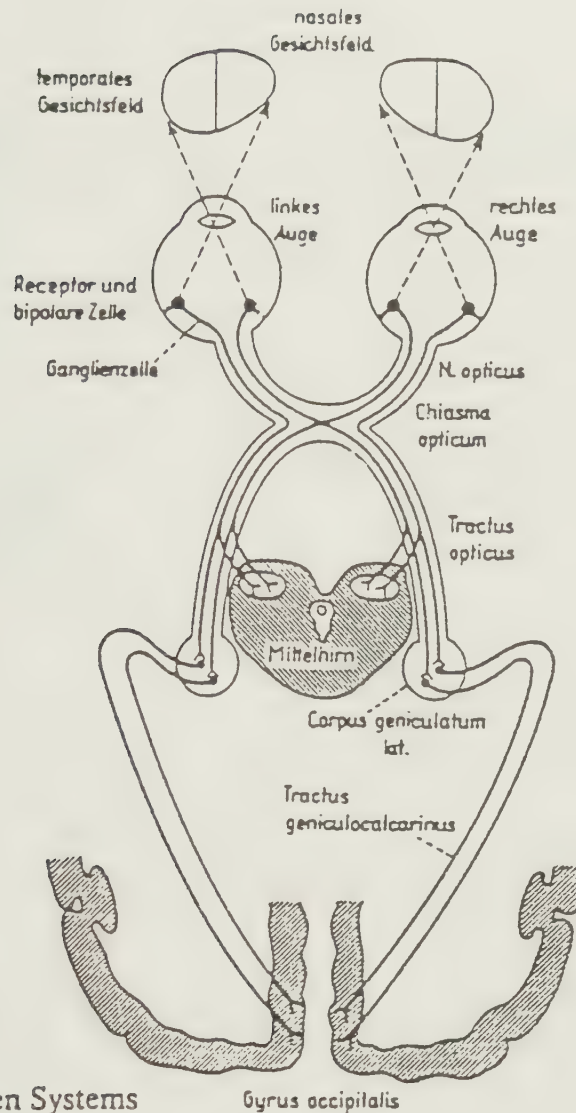
3.8. Visuell evozierte Potentiale (VEP)

Das VEP ist ein volumengeleitetes, cortical ableitbares elektrisches Signal, das nach adäquater retinaler Reizung des Auges auftritt. Die Fortleitung erfolgt über den N. opticus, Chiasma opticum und Tractus opticus zu den primären Sehzentren (Corpus geniculatum laterale, Colliculus superior, Pulvinar thalami) und vom Corpus geniculatum lat. über die Gratiolet'sche Sehstrahlung zur Sehrinde, der Area striata (Area 17) der okzipitalen Großhirnrinde (primärer visueller Kortex). Von dort bestehen weitere Verbindungen zum sekundären (Area 18) und tertiären (Area 19) Kortex (JÖRG, 1984) (s. Abbildung 3.8.).

Durch die Einführung der digitalen Signalmittelwertbildung (Averaging) ist es möglich die visuell evozierten Potentiale aus der Grundaktivität des EEG herauszufiltern. Nach jedem Reiz mißt der Averager (Mittelwertrechner) das EEG Signal und addiert die Signalabschnitte. Dadurch summiert sich nur das zum Reiz in konstanter zeitlicher Relation stehende Antwortpotential, während die Signalspitzen der Grundaktivität stochastisch auftreten.

Der Signal/Rausch-Faktor ist ein Maß für das Verhältnis des evozierten Potentials zur Hintergrundaktivität. Averaging verbessert dieses Verhältnis mit der Wurzel der Anzahl der Mittelungen. Jede Verdoppelung von N bedeutet eine Verbesserung des Signal-Rausch Faktors um 40 %. Im allgemeinen sind 64 Mittelungen ausreichend.

Zur weiteren Signalverbesserung dient eine elektronische Artefaktunterdrückung. Signalspitzen mit großen Amplituden, hervorgerufen z.B. durch myogene Aktivität, können eine Größenordnung von Millivolt (10^{-3}) erreichen und somit das



Anatomie des optischen Systems

Gyrus occipitalis

Abbildung 3.8.: Aus JÖRG, 1984

VEP (im Mikrovolt Bereich, 10^{-6}) um einen Faktor 1000 übertreffen. Diese Signalabschnitte werden nicht zur Mittelwertbildung herangezogen. Durch einen Filter werden darüber hinaus noch Signalanteile außerhalb des relevanten Bereiches unterdrückt (s. Abbildung 3.9.).

Die visuelle Stimulation erfolgt in dieser Untersuchung durch Umkehr eines Schachbrettmusters mittels einem TV-Gerät

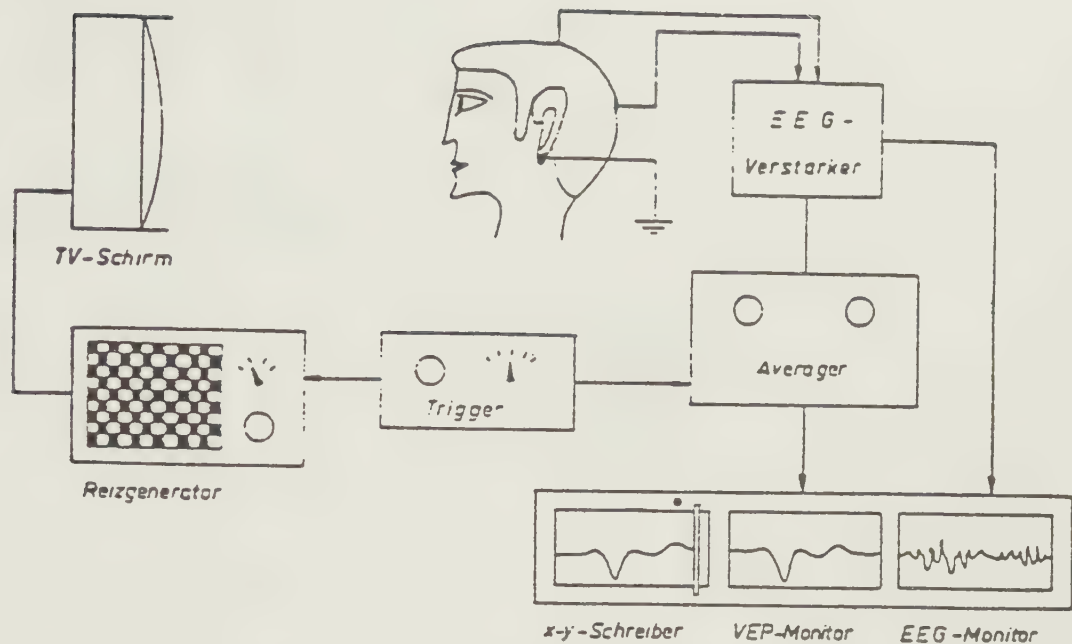


Abbildung 3.9.: Blockschema eines VEP-Meßplatzes
(nach DIENER und DICHGANS, 1982)

der Firma Grundig (P1722 "Frame-locked Betrieb"). Die Bildschirmgröße beträgt 36 x 27 cm, 45 cm diagonal. Der Musterwechsel erfolgte mit einer Umkehrzeit von 20 msec. zu Beginn des Bildaufbaues mit der ersten Zeile links oben ("Frame-locked"). Die Kantenlänge betrug 1,2 cm, der Kontrast lag bei 94 % und die Leuchtdichte betrug am Schirm 85 cd/m². Bei einer Reizfrequenz von 1 Hz wurden jeweils 64 Ableitungen gemittelt.

Als Fixationspunkt befand sich in der Mitte des Bildschirms ein kleines konstantes graues Rechteck. Die Ableitung erfolgte mittels einer differentiellen Klebeelektrode 5 cm oberhalb des Injuns in der Mittellinie gegen eine indifferente Elektrode in Scheitelhöhe in der Mittellinie (s. Abbildung 3.10.).

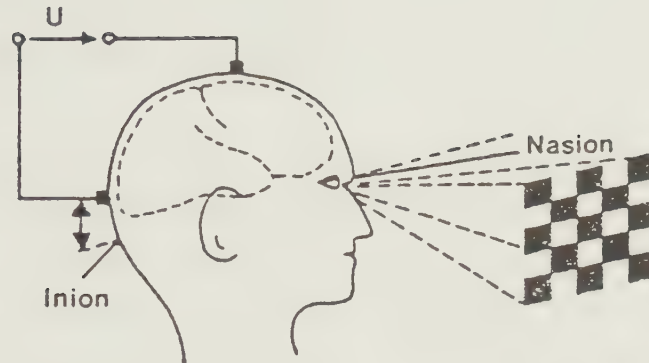


Abbildung 3.10.: Ableitung des visuell evozierten Potentials
(modifiziert nach JÖRG, 1984)

Eine Erdungselektrode wurde noch zusätzlich am Ohr befestigt. Die Kopfhaut wurde mit Alkohol entfettet und Kontaktgel zur Senkung des Elektrodenwiderstandes aufgetragen. Die Messung wurde in einem Kellerraum nach Dunkeladaptation der Probanden vorgenommen. Der Augenabstand vom Bildschirm betrug 1 m. Die Probanden saßen während der Untersuchung entspannt in einem Lehnstuhl mit Arm- und Nackenstütze. Der Vorverstärker wurde unmittelbar am Lehnstuhl angebracht, was eine weitere Reduktion von Artefakten ermöglichte.

Als Averager diente das Gerät MS 92 der Firma Medelec.
Verstärkerdaten: Empfindlichkeit: 20mV/Einheit,
Rauschpegel: 6 μ V peak to peak,
Eingangsimpedanz: 100 Ohm, parallel mit 50pF,
Frequenzbereich: 2 Hz-100 Hz.

Elektrodenimpedanz: 5 Ohm Silberplattenelektroden.
Mit verstellbaren Markern ist an diesem Gerät eine direkte Ausmessung der Latenzen und Amplituden auf dem Oszillographen möglich. Zur Dokumentation wurden die ausgemessenen Potentialkurven noch von einem x-y Schreiber aufgezeichnet.

In letzter Zeit setzt sich die Nomenklatur und Peakfolge des VEP nach HALLIDAY et HARDING (1974) allgemein durch. Nach unten gerichtete Peaks werden positiv mit P0, P1, P2, P3 und nach oben gerichtete Peaks negativ mit N1, N2, N3 bezeichnet. Diese Nomenklatur wird auch in dieser Arbeit angewendet (s. Abbildung 3.11.). Die Amplitudenbestimmung erfolgt Spitze für N2 $P_2 = A_2$ und P2 $N_3 = A_3$.

Liegt der Peak P2 gespalten in einer sogenannten "W-Form" vor so werden die Latenzen der beiden positiven Spitzen gemittelt. Eine "W-Form" beobachtete LOWITSCH in weniger als 5 % des Normalkollektivs, häufig bei Vigilanzabsenkung (LOWITSCH, 1983).

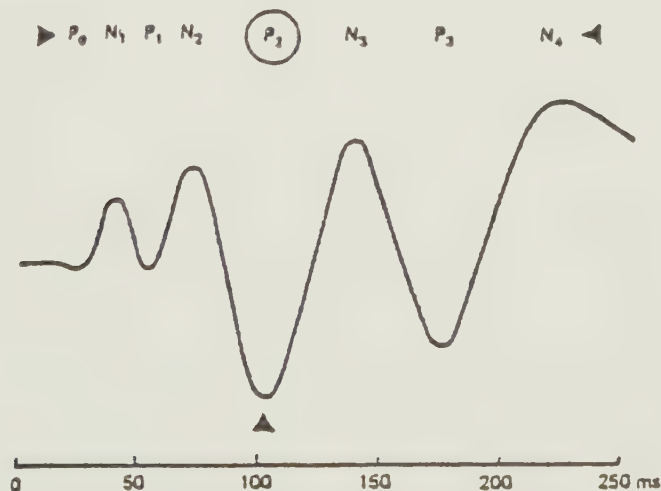


Abbildung 3.11.: Nomenklatur des VEP, LOWITSCH, 1974

Da trotz standardisierter Reiz- und Ableitbedingungen gewisse labortypische Gegebenheiten wie Raumbeleuchtung, Leuchtdichte der Schachbrettfelder, Abstände vom Bildschirm, Quadratgrößen usw. nie ganz auszuschalten sind wurden in dieser Untersuchung anhand von 20 unbelasteten Probanden eigene Normwerte ermittelt. Folgende Meßergebnisse sind pathologisch zu werten (JÖRG, 1984):

- Die Latenz der ersten größten positiven Spitze liegt außerhalb der 2 1/2-fachen Standardabweichung des Mittelwertes der Normalpopulation.
- Die interokuläre Latenzdifferenz liegt außerhalb des Mittelwertes der Latenzdifferenz plus der 2 1/2-fachen Standardabweichung.
- Die Amplitude P2/N3 liegt unter 3 μ V oder über 16 μ V bzw. es besteht eine Seitendifferenz von mehr als 50 %.

3.9. Untersuchungsablauf

Die Kleberinnen und Lackierer wurden einzeln zu Beginn der Arbeitsschicht in der betriebsärztlichen Praxis befragt und untersucht. In der Anamnese wurde besonders auf bisherige, auch außerberufliche, Lösemittlexposition geachtet. Berücksichtigung fanden ebenso die Trinkgewohnheiten sowie die Vorschädigung des Nervensystems, insbesondere Polyneuropathie Symptome.

Jeweils vor und am Ende der Schicht wurde eine Blutprobe entnommen und die Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit sowie der visuell evozierten Potentiale durchgeführt. Diese wurden immer in der gleichen Reihenfolge beide Augen, rechtes Auge und zuletzt linkes Auge, abgeleitet.

Während der Schicht wurden alle zwei Stunden die Aktivkohleröhrchen zum Sammeln der Luftschadstoffe an den Pumpen ausgetauscht und verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt.

3.10. Statistische Auswertung

Die rechnerische Auswertung erfolgte im Institut für medizinische Dokumentation und Statistik der Universität Mainz auf der Rechenanlage Honeywell-Bull DPS 8/70.

Mit dem Programm BMDP 2D (DIXON, 1981) wurden Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Variablen erstellt, die alle annähernd Normalverteilungen aufzeigen. Gegenläufige Verschiebungen der Amplituden A_2 und A_3 werden mittels der Quotienten A_2/A_3 jeder Ableitung beschrieben, wobei diese logarithmiert als $\ln A_2/A_3$ auch annähernd normal verteilt sind.

Die Aufzeichnung der visuell evozierten Potentiale erfolgte jeweils in der gleichen Reihenfolge: beide Augen, rechtes

und linkes Auge einzeln. Zum Aufzeigen von Unterschieden zwischen den Ableitungen wurden die Paardifferenzen der einzelnen Parameter $d_i = b_i - r_i$; $b_i - l_i$; $r_i - l_i$ gebildet (b = beide Augen, r = rechtes Auge, l = linkes Auge), und t-Tests für paarweise angeordnete Meßwerte durchgeführt.

Für die Prüfung der Paardifferenzen (d_i) dient der Quotient

aus dem Mittelwert der n Differenzen und der zugehörigen Standardabweichung mit n-1 Freiheitsgraden. (n = Anzahl der Paardifferenzen) (SACHS, 1978).

Getestet wird der aus den Paardifferenzen geschätzte Mittelwert μ_d mit der Nullhypothese $\mu_d = 0$. Die Alternativhypothese beim zweiseitigen Test lautet $\mu_d \neq 0$. Die Annahme der Nullhypothese besagt, daß kein Unterschied zwischen den Ableitungen besteht, wohingegen das Verwerfen der Nullhypothese die Annahme der Alternativhypothese ("es besteht ein Unterschied") bedingt. Bei einer vorher festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ und dem vorliegenden Freiheitsgrad ist die Nullhypothese abzulehnen falls der Wert des Quotienten t größer oder gleich dem tabellierten Wert der t Verteilung ist. Die tabellierten Werte werden aus Dokumenta Geigy (1969a) entnommen.

Mit Hilfe des t-Tests für paarweise angeordnete Meßwerte wurde auch untersucht ob in der lösungsmittelbelasteten Gruppe Unterschiede zwischen den gemessenen neurophysiologischen Parametern der Vormittags- im Vergleich zur Nachmittagsmessung bestehen.

Die Fragestellung, ob stochastische lineare Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Belastungsdauer einerseits und den evozierten Potentialen und Nervenleitgeschwindigkeiten andererseits bestehen, wurde mit Hilfe von linearen Regressionsanalysen durchgeführt. Der beobachteten Punktwolke der x_i, y_i werden so zwei Regressionsgleichungen $y = a_{yx} + b_{yx}x$ und $x = a_{xy} + b_{xy}y$ angepaßt. Die Achsenabschnitte und Steigungen der Regressionsgeraden werden nach der "Summe der kleinsten Quadrate" geschätzt. Hierbei soll die Summe der geschätzten Quadrate der vertikalen Abweichungen (d) der empirischen y-Werte von der geschätzten Geraden kleiner sein als die irgend jeder anderen möglichen Geraden. Durch die Quadrierung werden größere Abweichungen stärker gewichtet. Mit dieser Methode werden die beiden Koeffizienten der Regressionslinie von y auf x, a_{yx} und b_{yx} bestimmt (Entsprechendes gilt auch für die Regressionslinie von x auf y).

Zur Beurteilung der Straffheit des linearen Zusammenhangs werden die Korrelationskoeffizienten r angegeben.

Wieder mit Hilfe tabellierter Werte erfolgt die Prüfung der Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz gegen Null (Dokumenta Geigy, 1969b).

Bei vorher festgelegter Irrtumswahrscheinlichkeit ($\alpha = 5\%$) und dem vorliegenden Freiheitsgrad ($FG = n-2$) wird die Nullhypothese - keine Korrelation vorhanden - zugunsten der Alternativhypothese - Korrelation vorhanden - verworfen, wenn der errechnete Wert für den Korrelationskoeffizienten größer oder gleich dem tabelierten Wert ist.

Der Gruppenvergleich zwischen lösungsmittelbelasteten und unbelasteten Probanden wurde mittels des t-Tests für unverbundene Stichproben untersucht. Prüfgrößen sind hier die t-Werte und die Überschreitungswahrscheinlichkeit (P-Werte).

Vor Durchsicht der Daten wurde festgelegt, daß statistische Signifikanztests nur für den Vergleich zwischen belasteten und unbelasteten Probanden für folgende 7 Parameter durchgeführt werden sollen: N_2 , N_3 , $\ln A_2/A_3$ für beide Augen, MW (rechtes und linkes Auge), sowie für die NLG.

Für diese statistischen Tests wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ gewählt und die Bewertungskriterien von HOLM (1979) angewandt. Bei den übrigen Tests sind die p-Werte deskriptiv zu verstehen.

4. Ergebnisse

4.1. Produktanalyse

Die Produktanalysen des Klebers und Verdünners sind in Tabelle 4.1. dargestellt. Im Kleber ließen sich im Gegensatz zum Verdünner auch Pentane nachweisen. Der Anteil des Ethylacetats war im Verdünner höher als im Kleber.

Tabelle 4.1.:

	Kleber (Gew. %)	Verdünner (Gew. %)
Aceton	5,0	-
i-Pentan	1,6	-
n-Pentan	1,8	-
2/3 Dimethylbutan	2,6	-
2 Methylpentan	8,4	-
3 Methylpentan	6,4	-
n-Hexan	10,8	3,1
Heptanisomere	-	7,2
Ethylacetat	19,7	40,2
Toluol	10,2	27,5
Xylol	-	10,2
<u>Summe</u>	66,5	88,2
Rest	Feststoffe nicht bestimmt	nicht bestimmt

Die Chromatogramme für Kleber bzw. Verdünner sind in Abbildung 4.1. dargestellt.

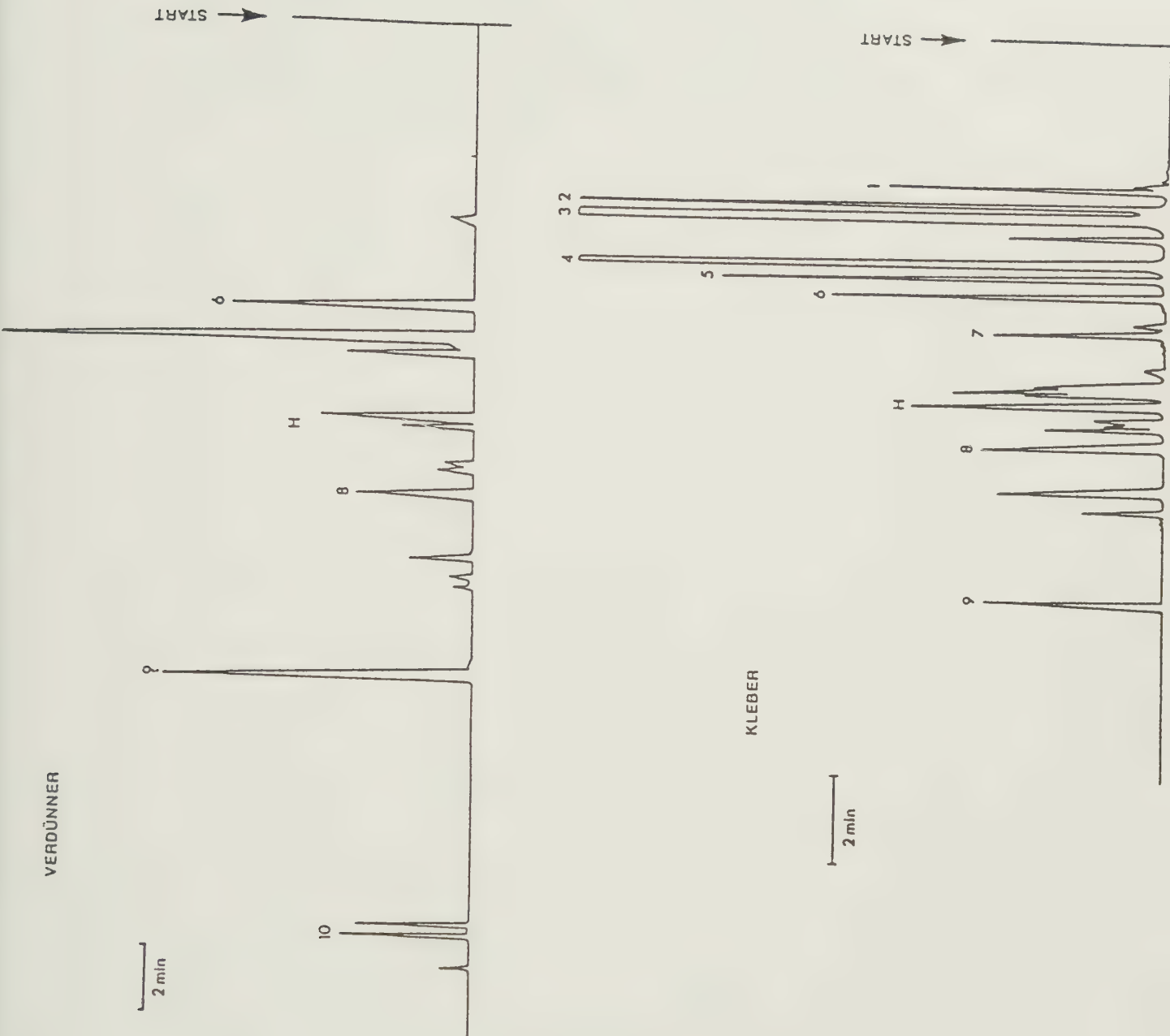


Abbildung 4.1.:

1 = iPentan; 2 = n-Pentan; 3 = 2,2 Dimethylbutan;
4 = 2-Methylpentan; 5 = 3-Methylpentan; 6 = n-Hexan;
7 = Ethylacetat; H = Heptanisomere; 8 = n-Heptan;
9 = Toluol; 10 = Xylol

4.2 Blutanalyse

Die quantitative Analyse des Bluttoluolspiegels als Maß für die innere Belastung ergab Werte zwischen 0,15 und 0,71 mg/l morgens (MW 0,325) und 0,36-2,12 mg/l abends (MW 1,082). Bei den Kontrollpersonen war Toluol nicht nachweisbar.

Tabelle 4.2.:

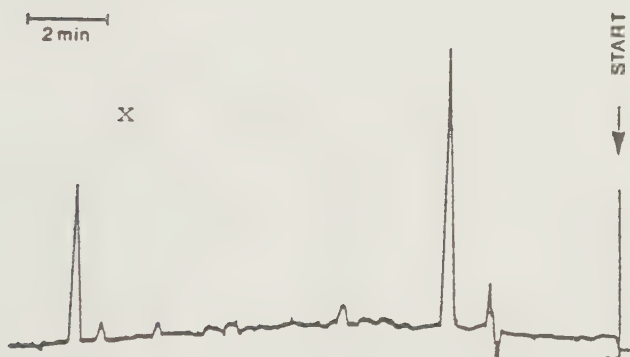
Tol. mg/l morgens	Tol. mg/l abends
0,18	0,36
0,24	0,53
0,53	1,62
0,46	1,85
0,28	0,73
0,51	1,94
0,27	0,43
0,19	0,59
0,45	1,65
0,32	1,04
0,36	1,15
0,41	0,87
0,23	0,59
0,15	0,78
0,32	1,24
0,35	2,12
0,71	1,64
0,57	0,82
0,24	0,75
0,26	0,93
Bereich 0,15-0,71 mg/l	Bereich 0,36-2,12 mg/l
MW 0,352	MW 1,082

Abbildung 4.2. zeigt ein Chromatogramm eines belasteten Probanden sowie eines unbelasteten morgens, sowie nach Schichtende.

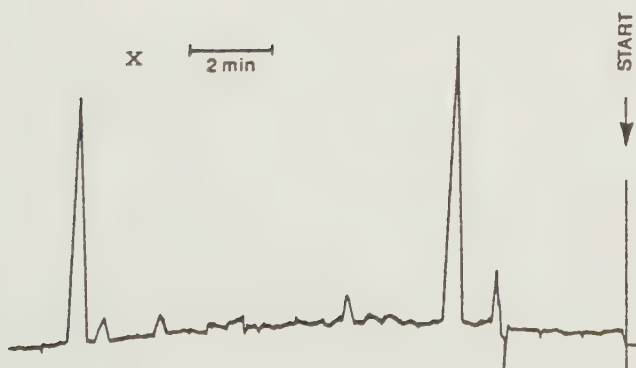
Für Toluol beträgt die Verhältniszahl der Blutkonzentration abends/Raumluftkonzentration 3,09. Dies bedeutet eine ca. 3-fach höhere Schadstoffkonzentration im Blut nach Schichtende als in der Raumluft.



unbelastet



belastet morgens



belastet abends

Abbildungen 4.2.

Chromatogramm eines unbelasteten, sowie eines mit Toluol belasteten Probanden morgens und nach Schichtende;

x = Toluol

4.3. Raumlufthanalysen

Die quantitative Analyse der Lösemittelkonzentrationen in der Raumlufte zeigte für alle Substanzen Werte deutlich unterhalb der MAK-Werte (s. Tab. 4.3.).

Tabelle 4.3.: Mittlere Raumlufkonzentration

Substanz	c mg/m ³	c _{min} -c _{max}	MAK mg/m ³
i-Pentan	1,7	1,0 - 2,4	2950
n-Pentan	1,6	1,1 - 2,3	
2-Methylpentan	18,6	12,3 - 25,6	
3-Methylpentan	10,2	5,2 - 16,1	180
n-Hexan	35	21,0 - 42,0	
Ethylacetat	121	52,0 - 171,0	
Toluol	118	62,0 - 184	750

Abbildung 4.3. zeigt das Chromatogramm und die zugehörige Kontrollzone der Raumlufthanalyse.



Abbildung 4.3.: Luftanalyse und Kontrollzone (unten)

1 = iPentan; 2 = n-Pentan; 3 = 2,2 Dimethylbutan; 4 = 2-Methylpentan; 5 = 3-Methylpentan; 6 = n-Hexan; 7 = Ethylacetat; H = Heptanisomere; 8 = n-Heptan; 9 = Toluol; 10 = Xylol

4.4. Nervenleitgeschwindigkeiten

Die Ergebnisse der Messung der mot. Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris sind in Tab. 4.4. aufgezeigt. Bei keinem Probanden fand sich ein pathologischer Wert.

Tab. 4.4. Motorische NLG des Nervus ulnaris

belastete Probanden	unbelastete Probanden
61	47
58	51
59	63
56	54
61	57
71	61
60	60
55	60
53	56
61	48
55	61
61	56
63	61
54	70
62	62
60	66
63	62
63	65
68	65
64	61
	66
MW 60,4 S = 4,5	MW 59,6 S = 5,9

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen der Belastungsdauer, bzw. dem Alter der Probanden und der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit untersucht. In Abb. 4.4. sind die Punktwolken mit den errechneten Regressionsgeraden und den zugehörigen Korrelationskoeffizienten dargestellt. Als unabhängige Variable gelten das Alter bzw. die Belastungsdauer.

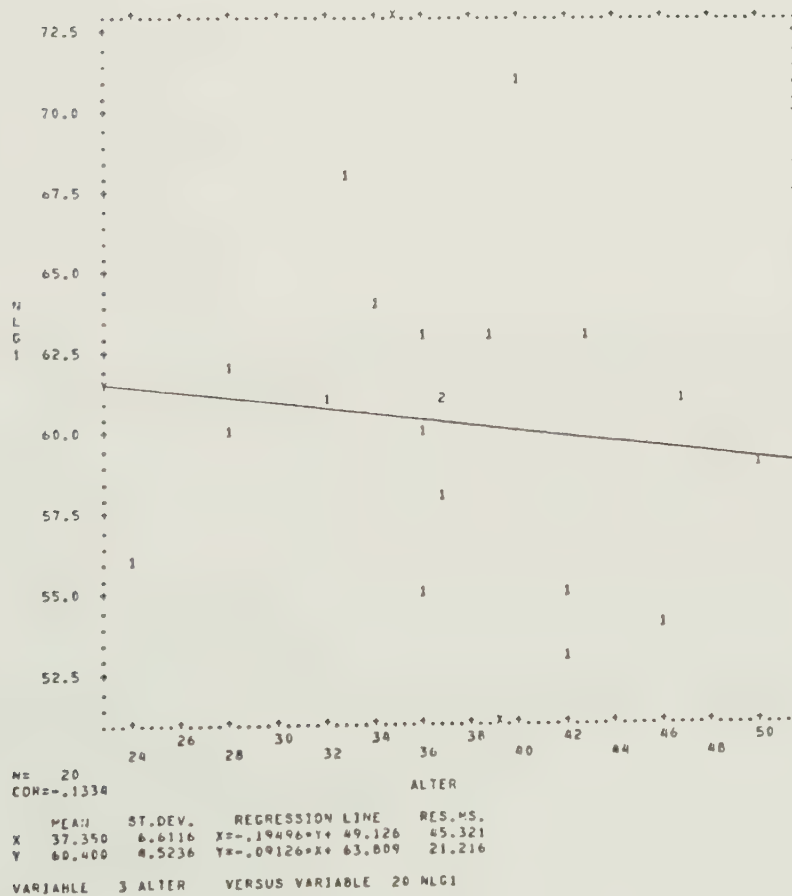
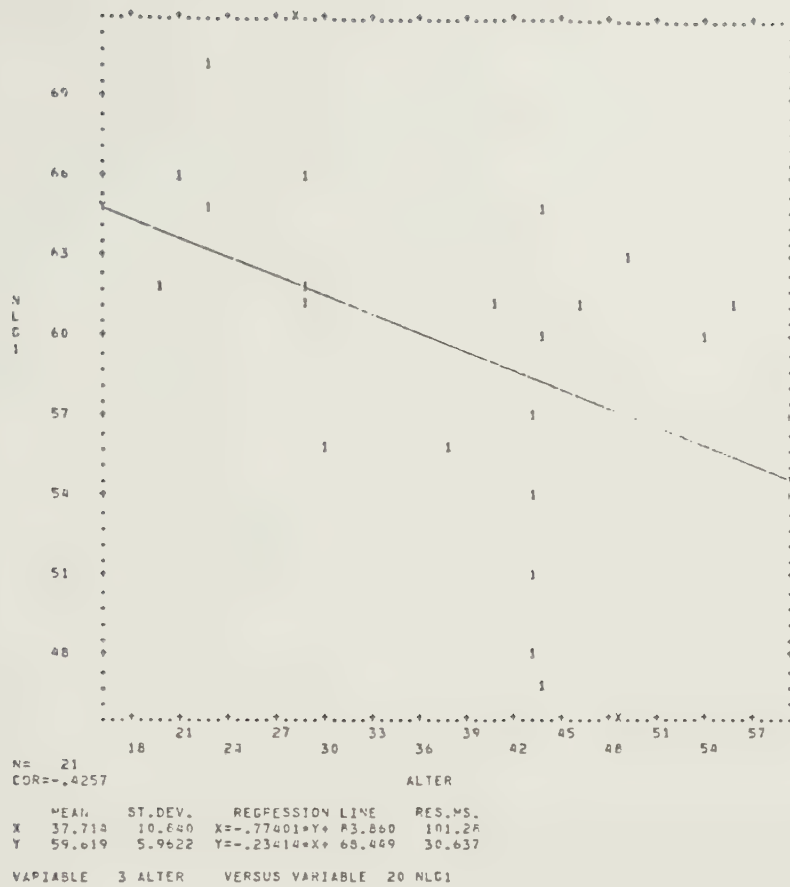


Abbildung 4.4.a: Korrelation der Nervenleitgeschwindigkeit mit dem Alter unbelastete Gruppe oben,

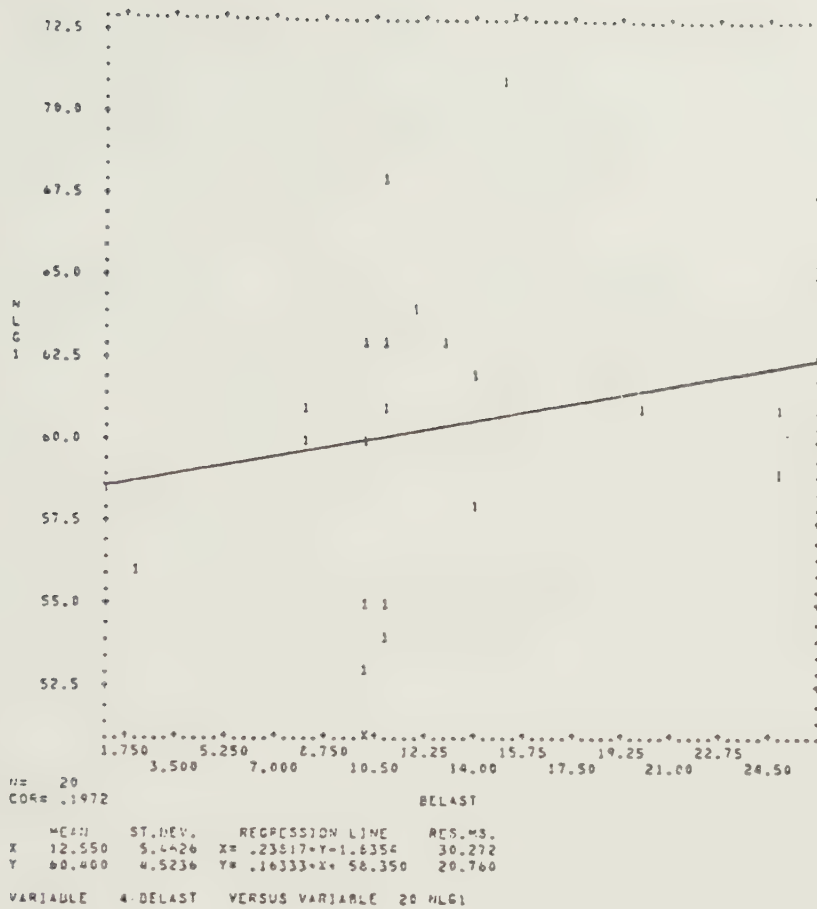


Abbildung 4.4.b: Korrelation der Nervenleitgeschwindigkeit mit der Belastungsdauer

Die tabellierte Werte der Korrelationskoeffizienten betragen für $n-2$ Freiheitsgrade und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % 0,4329 für die Unbelasteten ($n = 21$) und 0,4438 für die Belasteten ($n = 20$) (Documenta Geigy, 1969b).

Es zeigen sich Hinweise für eine negative lineare Korrelation der motorischen NLG mit dem Alter der Probanden bei den Unbelasteten, nicht jedoch bei den Belasteten. Einen Zusammenhang zwischen der Belastungsdauer in Jahren und der mNLG konnte nicht aufgezeigt werden.

Der Gruppenvergleich mittels des t-Tests deckte keinerlei signifikante Differenzen auf. In Tab. 4.5. sind die Gruppenmittelwerte und die errechneten t- und P-Werte aufgeführt.

Tabelle 4.5.: Gruppenmittelwerte

	Belastete	Unbelastete	t-Wert	P-Wert
mNLG	60,4 m/s	59,6 m/s	0,47	0,64

Ein Unterschied zwischen der Messung der NLG vor Arbeitsbeginn und nach Schichtende war nicht nachweisbar.

4.5. Visuell evozierte Potentiale

Grob pathologische Werte ergaben sich bei der Messung der visuell evozierten Potentiale bei keinem Probanden (siehe Kriterien S. 37).

In Abbildung 4.5. sind die Latenzen graphisch dargestellt, Abbildung 4.6. zeigt die Amplituden der belasteten und unbelasteten Gruppe (weiß = unbelastet, grau = belastet, S. 54/55). Während sich für die N_2 und P_2 Latenzen kaum Unterschiede zeigen sind die N_3 Latenzen in der belasteten Gruppe bei binocularer Ableitung um 3 msec und bei monocularer Ableitung um 5-6 msec verlängert. Im t-Test für unverbundene Stichproben wurden P-Werte von 0,07 monocular rechts und 0,055 monocular links errechnet (siehe Tab. 4.6.)

Bei Austestung der Signifikanz wurde wie vorher festgelegt der MW von beiden monocular abgeleiteten N_3 Latenzen herangezogen; $0,5 \times (rN_3V + lN_3V)$. Der P-Wert liegt hier zwar unter 0,05, was jedoch nach dem Bewertungskriterien von HOLM (1977) noch keine Signifikanz aufweist.

Auch für die Amplituden zeigen sich deutlichere Unterschiede nur bei den späteren Potentialen. In der belasteten Gruppe weist die Amplitude A_3 eine Zunahme von im Mittel 2,6-3,5 μV auf, während die Amplitude A_2 in den monocularen Ableitungen hier geringfügig abnimmt.

Die Amplitudenquotienten der belasteten Gruppe weisen eine Negativierung auf (Tab. 4.6) was für eine Relationsverschiebung zugunsten der späteren Amplitude A_3 spricht. In Abb. 4.14 und 4.15 ist diese Verschiebung im VEP annäherungsweise aufgezeichnet (S. 68, 69). Dieser Gruppenunterschied erweist sich bei Prüfung des Mittelwertes der beiden Quotienten monocularer Ableitung als signifikant ($P=0,004$) mit der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Zwischen dem vor Schichtbeginn abgeleiteten VEP's und den nach Schichtende aufgezeichneten Messungen bestehen keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 4.6.: Die Mittelwerte der einzelnen Parameter der Messung vor Schichtbeginn und die mittels des t-Test errechneten t und P Werte (a = 5 %)

Parameter	Belast.	Unbelast.	t	P
BN ₂ V	78,7	77,9	0,39	0,70
P ₂	102,1	101,8	0,10	0,94
N ₃	127,7	124,6	0,84	0,40
A ₂	15,5	14,6	0,33	0,74
A ₃	12,1	9,5	1,58	0,12
RN ₂ V	79,4	78,9	0,32	0,75
P ₂	103,2	102,5	0,22	0,82
N ₃	133,8	128,3	1,85	0,07
A ₂	11,5	12,2	0,39	0,70
A ₃	13,4	10,2	1,89	0,06
LN ₂ V	80,1	78,4	1,14	0,26
P ₂	101,7	103,1	0,54	0,59
N ₃	136,7	130,0	1,97	0,055
A ₂	11,6	12,0	0,17	0,86
A ₃	13,28	9,7	1,95	0,058
0,5(rN ₂ V+lN ₂ V)	79,7	78,6	0,72	0,48
0,5(rN ₃ V+lN ₃ V)	135,2	129,1	2,05	0,047
l _n bQA	0,232	0,426	1,63	0,11
l _n lQA	- 0,172	0,173	3,18	0,0028
l _n rQA	- 0,129	0,188	2,40	0,0213
MQA	- 0,151	0,180	3,02	0,0044

(b = beide Augen; r = rechtes Auge, l = linkes Auge;
l_n = nat. Log.; QA = Amplitudenquotient A₂/A₃)
MQA = 0,5(ln rQA + ln lQA)

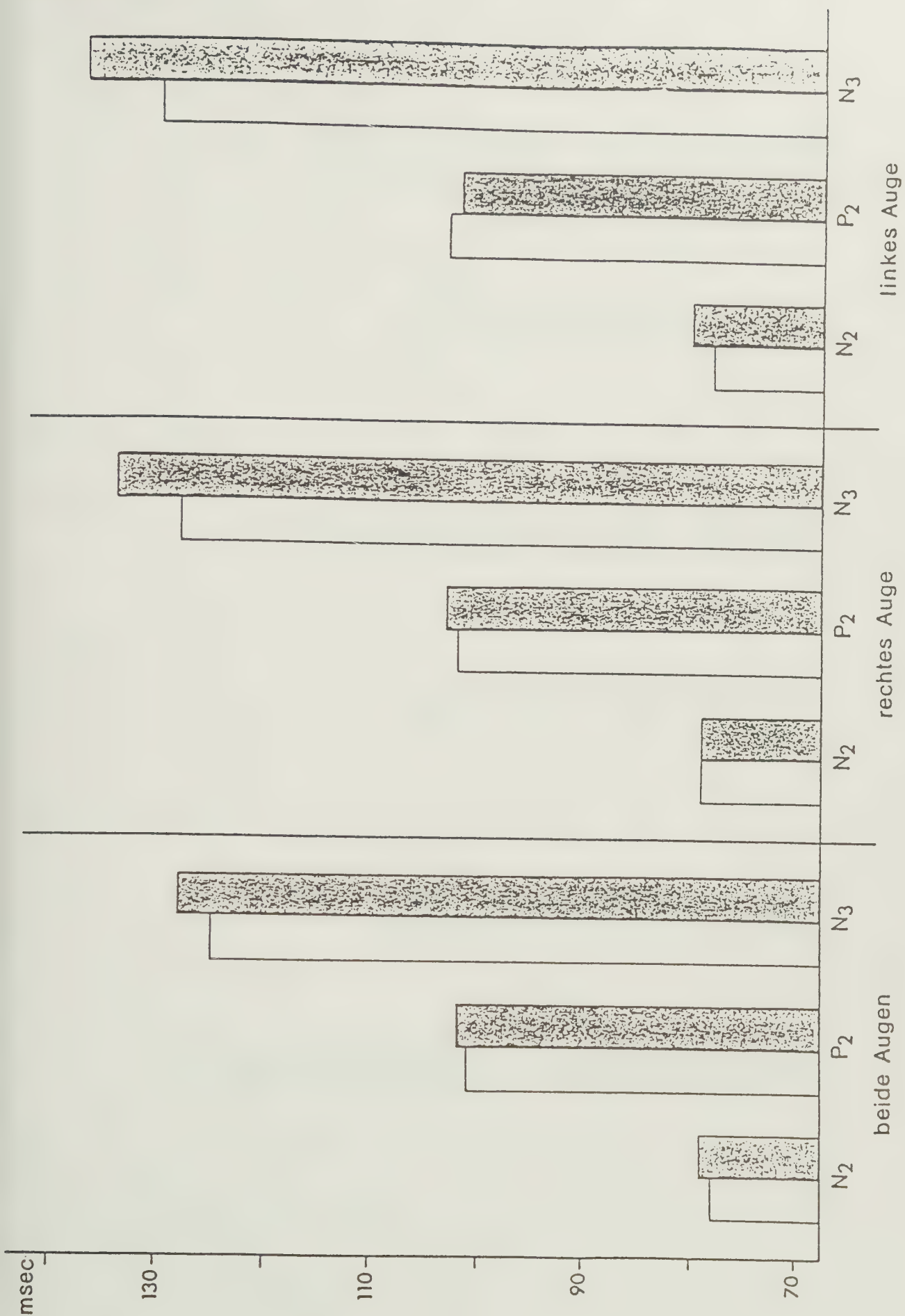


Abbildung 4.5. Latenzen der visuell evozierten Potentiale

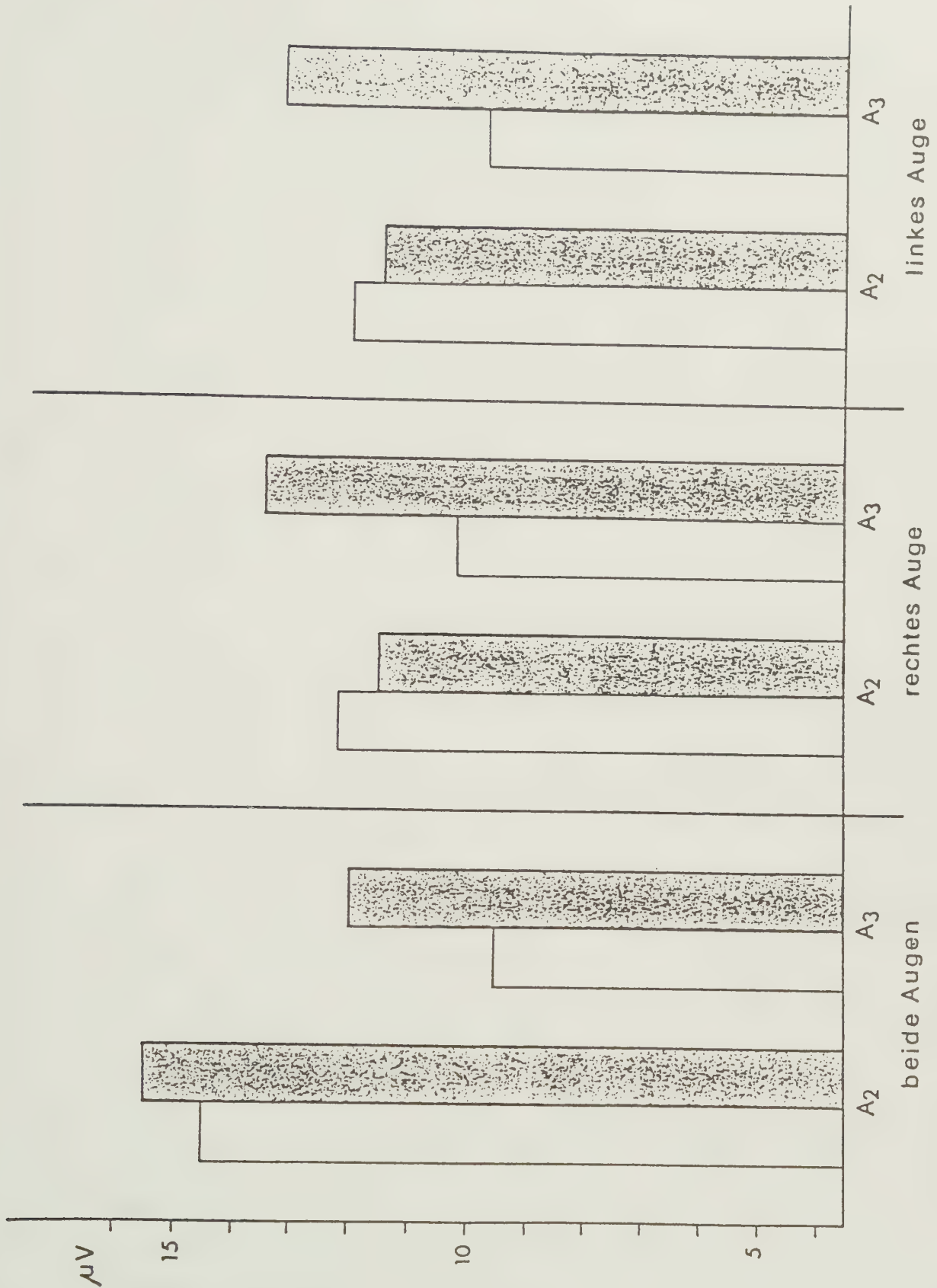


Abbildung 4.6.: Amplituden der visuell evozierten Potentiale (weiß = unbelastet, grau = belastet)

Die einzelnen Parameter der binocularen und monocularen VEP-Ableitungen wurden mittels eines t-Tests für verbundene Stichproben auf Unterschiede untersucht um eventuell systematische Fehler aufgrund der festgelegten Ableitungsreihenfolge auszuschließen bzw. zu erkennen. Tab. 4.7. zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen in den einzelnen Ableitungen, den Betrag der Prüfgröße t' bei $n-1$ Freiheitsgraden sowie den P-Wert.

Mit Ausnahme des Parameters P_2 zeigten sich Unterschiede zwischen bin- und monoculärer Reizung in Form von Latenzverkürzung bei binoculärer Reizung mit einem P-Wert 5-10 %.

Es finden sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den monocularen Reizungen, sodaß methodische Fehler durch die Ableitungsfolge unwahrscheinlich sind.

Abhängigkeiten der Parameter des visuell evozierten Potentials von der Belastungsdauer in Arbeitsjahren sowie dem Lebensalter der Probanden wurden mit Hilfe einer linearen Regression dargestellt. Tab. 4.8. zeigt die entsprechenden Korrelationskoeffizienten, Abb. 4.7.-4.13. die Punktwolken mit Regressionsgeraden. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und $n-2$ Freiheitsgraden betragen die tabellierten Werte (Documenta Geigy, 1969b) 0,4438 für die Belasteten und 0,4329 für die Unbelasteten.

Hinweise auf Korrelationen der Latenzen und Amplituden des VEP mit dem Alter der Probanden und der Belastungsdauer lassen sich nicht aufstellen.

Es finden sich allenfalls Hinweise für eine schwache negative Korrelation der Amplitude A_2 bei monoculärer Ableitung mit der Belastungsdauer (s. Abb. 4.7.-4.9.).

In der unbelasteten Gruppe zeigen sich Anzeichen für eine positive Korrelation der N_2 Werte mit dem Alter. Die Belastete Gruppe weist hier keine Korrelation auf (s. Abbildung 4.10. und 4.11.).

Des weiteren ergeben sich Hinweise für eine negative Korrelation der Amplitudenquotienten mit dem Alter in der Unbelasteten Gruppe. Hier liegt eine Relationsverschiebung zugunsten der A_3 Amplitude mit zunehmenden Lebensalter vor (s. Abbildung 4.12. und 4.13.).

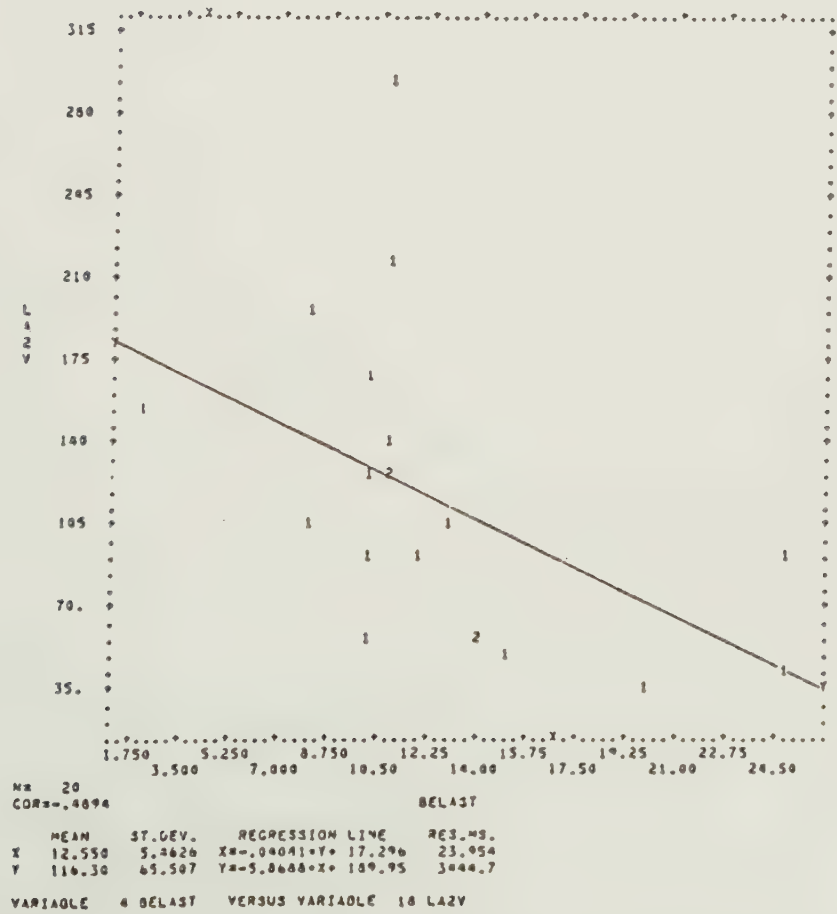
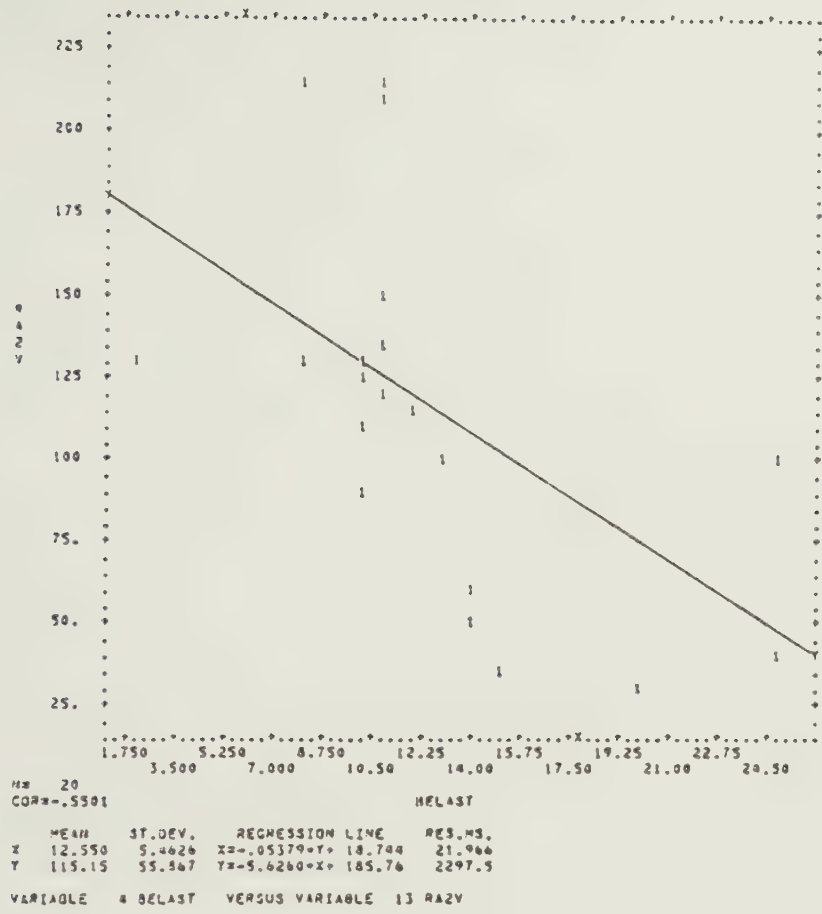
Tabelle 4.7.: t-Test für verbundene Stichproben zur Untersuchung der einzelnen Parameter in den verschiedenen Ableitungen auf Differenzen, Vormittagsmessungen für alle 41 Proben.

b = beide Augen, r = rechtes Auge,
l = linkes Auge, L = Latenz, A = Amplitude.

Differenz	Mittelwert	Standard- abweichung	t'	P
b L_{N2} - r L_{N2}	-1,9	3,01	1,77	0,08
b L_{N2} - l L_{N2}	-0,9	3,49	1,70	0,09
r L_{N2} - l L_{N2}	-0,07	2,46	0,19	0,85
b L_{P2} - r L_{P2}	-0,9	7,12	0,83	0,40
b L_{P2} - l L_{P2}	0,5	9,45	0,33	0,74
r L_{P2} - l L_{P2}	0,43	7,35	0,38	0,7
b L_{N3} - r L_{N3}	-4,7	8,8	3,48	0,0012
b L_{N3} - l L_{N3}	-7,0	10,03	4,50	0,0001
r L_{N3} - l L_{N3}	-2,2	7,25	2,00	0,05
b A_2 - r A_2	31,6	53,8	3,76	0,0005
b A_2 - l A_2	32,34	52,74	3,93	0,0003
r A_2 - l A_2	0,68	21,89	0,20	0,84
b A_3 - r A_3	10,1	26,5	2,45	0,02
b A_3 - l A_3	6,7	29,8	1,44	0,15
r A_3 - l A_3	3,4	26,1	0,84	0,40

Tabelle 4.8.: Korrelationskoeffizienten der linearen Regression der Zusammenhänge zwischen den einzelnen VEP-Parametern und dem Alter bzw. der Belastungsdauer (n-2 Freiheitsgrade).
b = beide Augen, r = rechtes Auge,
l = linkes Auge, L = Latenz, A = Amplitude,
Q_A = Amplitudenquotient. ln = nat Log.

VEP-Parameter	Altersabhängigkeit		Belastungsdauerabhängigkeit
	Belastete	Unbelastete	Belastete
b L _{N2}	0,0873	0,4156	-0,0121
r L _{N2}	0,1640	0,4969	0,1439
l L _{N2}	0,1712	0,4664	0,1435
b L _{P2}	-0,0634	-0,106	-0,0576
r L _{P2}	-0,1502	0,3356	-0,0102
l L _{P2}	0,0437	0,2610	0,1742
b L _{N3}	-0,3014	0,0711	-0,4364
r L _{N3}	-0,1564	0,1175	-0,3000
l L _{N3}	-0,3669	0,0364	-0,2684
b A _{N2/ P2}	-0,2879	-0,3013	-0,1656
r A _{N2/ P2}	-0,2559	-0,2721	-0,5501
l A _{N2/ P2}	-0,2631	-0,3323	-0,4894
b A _{N3/ P2}	-0,1676	0,1748	-0,5131
r A _{N3/ P2}	-0,0517	0,0295	-0,4476
l A _{N3/ P2}	-0,0173	-0,0791	-0,3484
b ln Q _A	-0,1293	-0,3534	-0,3405
r ln Q _A	-0,2244	-0,5085	-0,2359
l ln Q _A	-0,2813	-0,4954	-0,2436



Abbildungung 4.7. Korrelation der Amplitude A_2 mit Belastungsdauer in Jahren

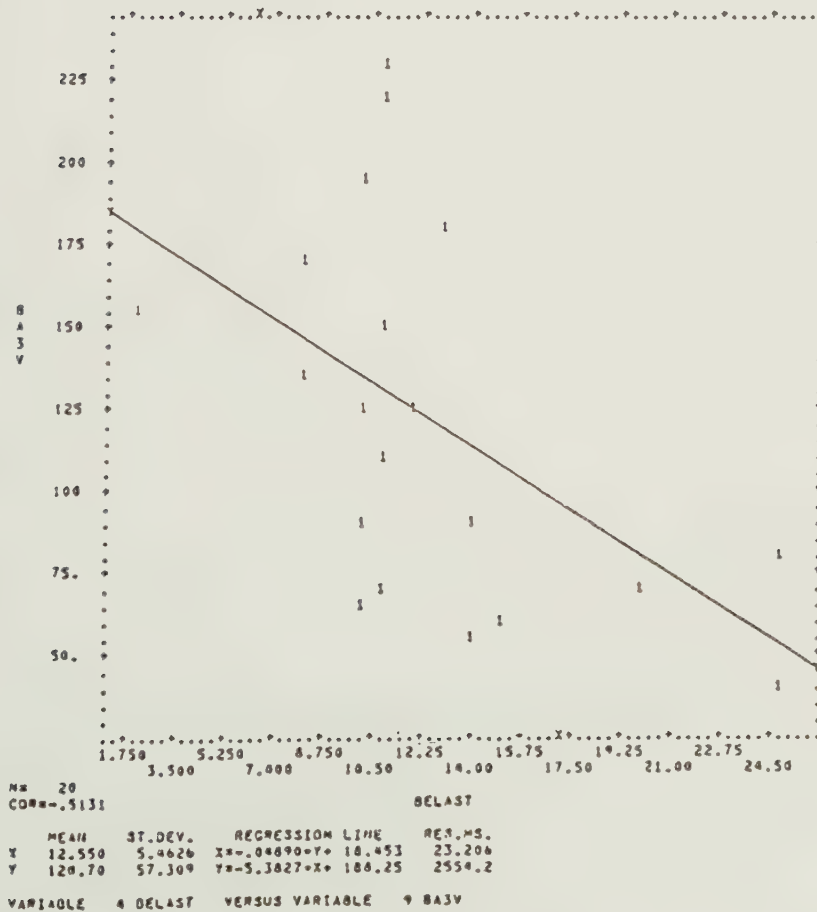
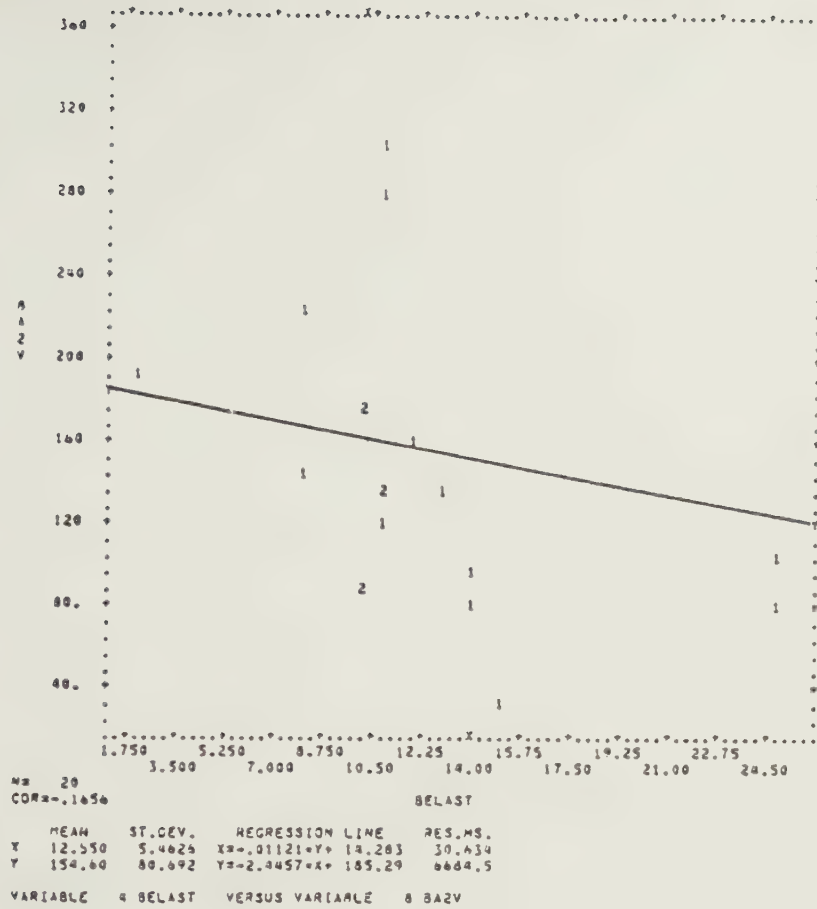


Abbildung 4.8.: Korrelation der Amplitude A_2 (oben) und A_3 (unten) mit der Belastungsdauer in Jahren

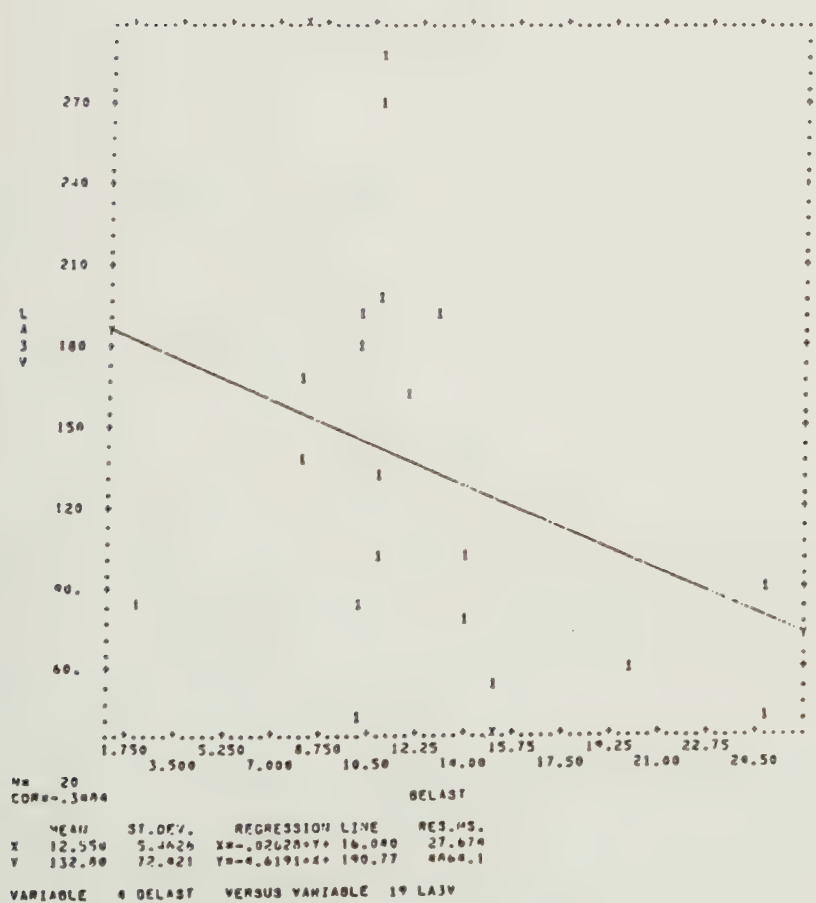
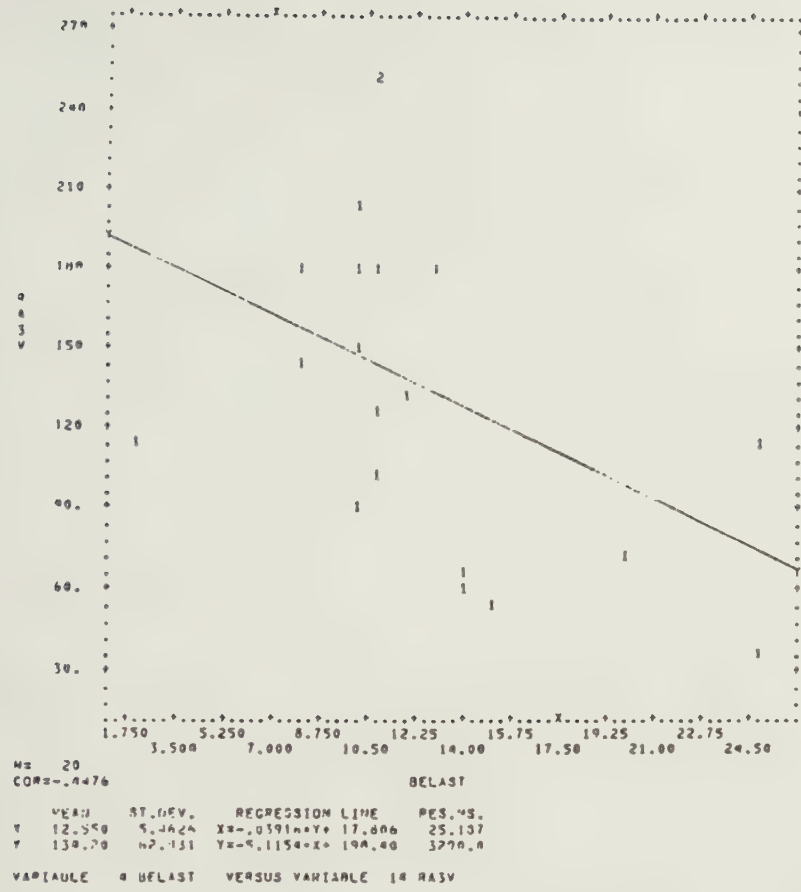


Abbildung 4.9. Korrelation der Amplitude A_3 mit der Belastungsdauer

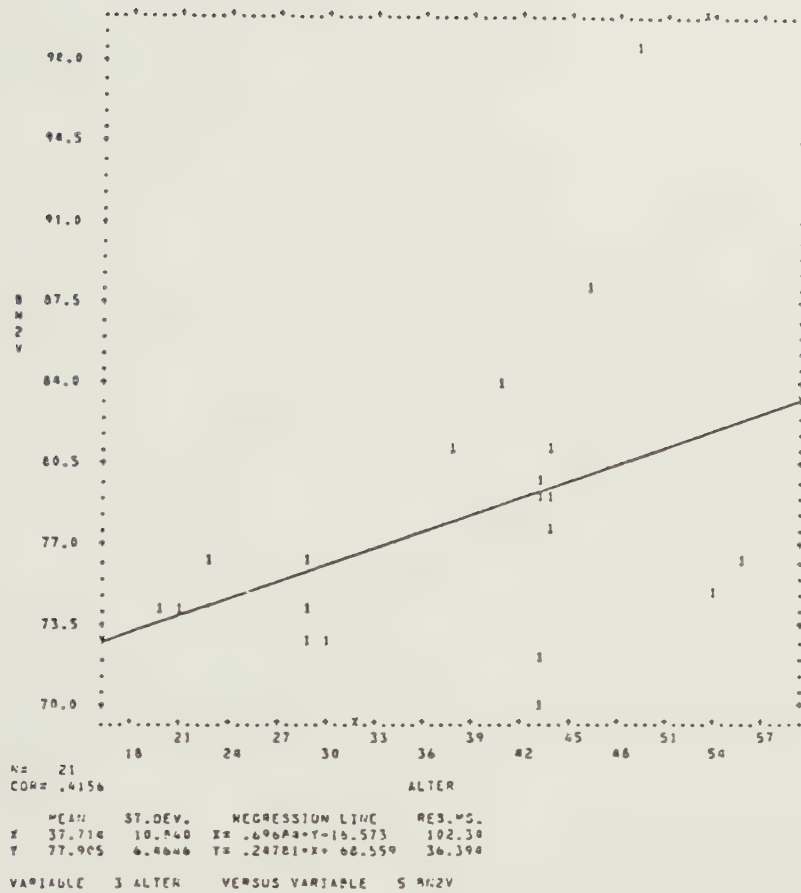


Abbildung 4.10. Korrelation der N₂ Latenzen (beide Augen) der unbelasteten Gruppe mit dem Alter

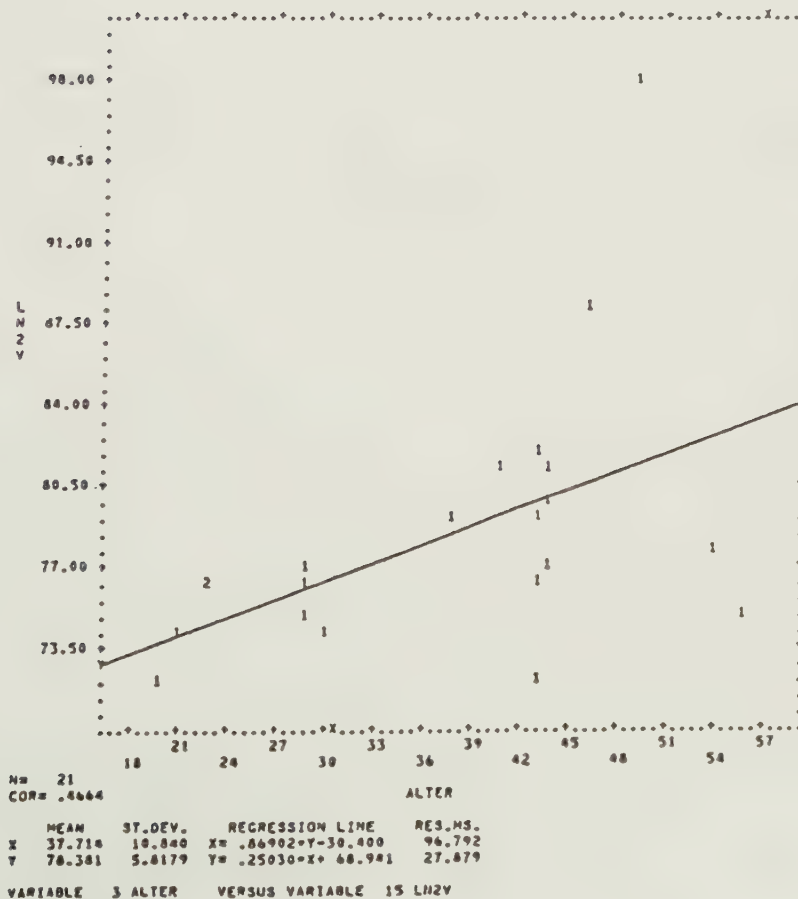
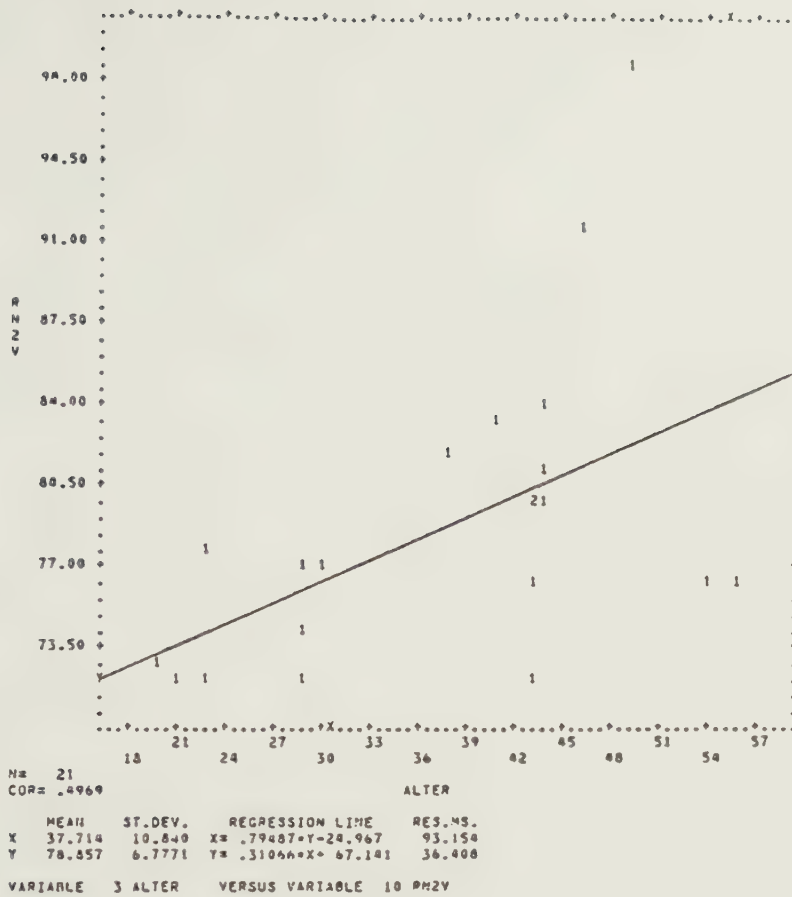


Abbildung 4.11. Korrelation der N₂-Latenzen der unbelasteten Gruppe mit dem Alter

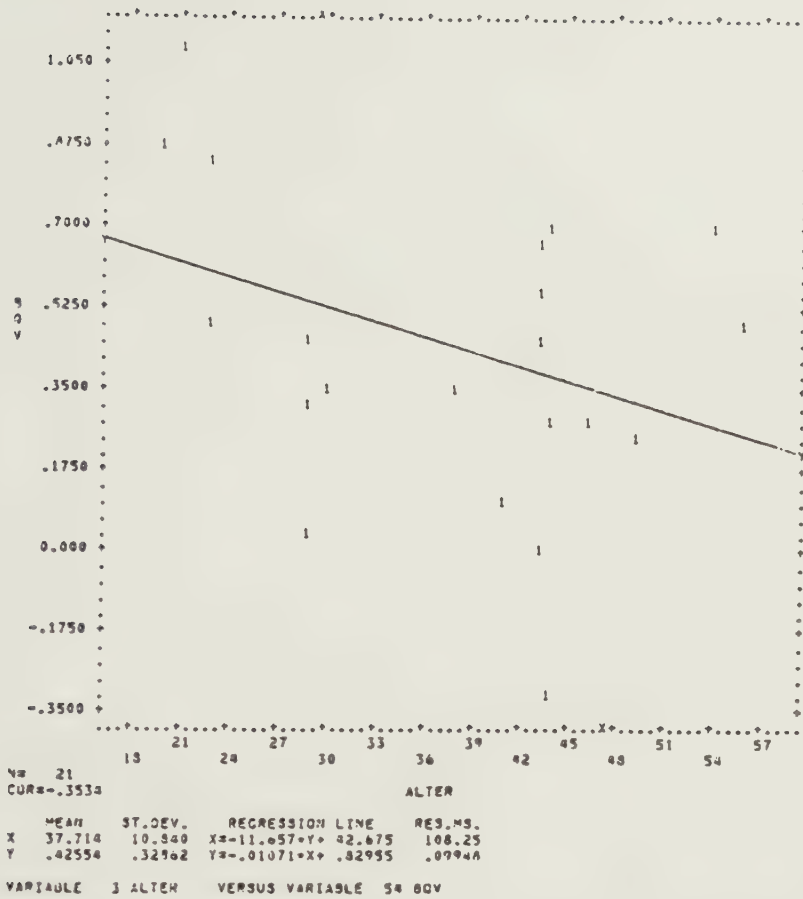


Abbildung 4.12. Korrelation der Amplitudenquotienten (Ableitung für beide Augen) mit dem Alter; unbelastete Gruppe

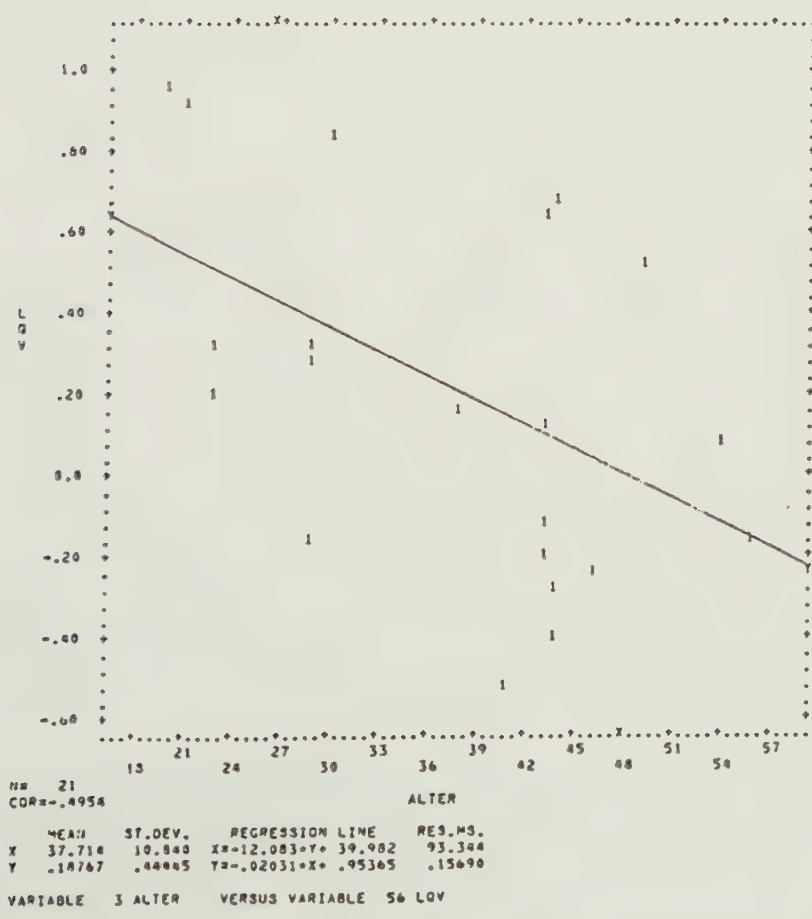
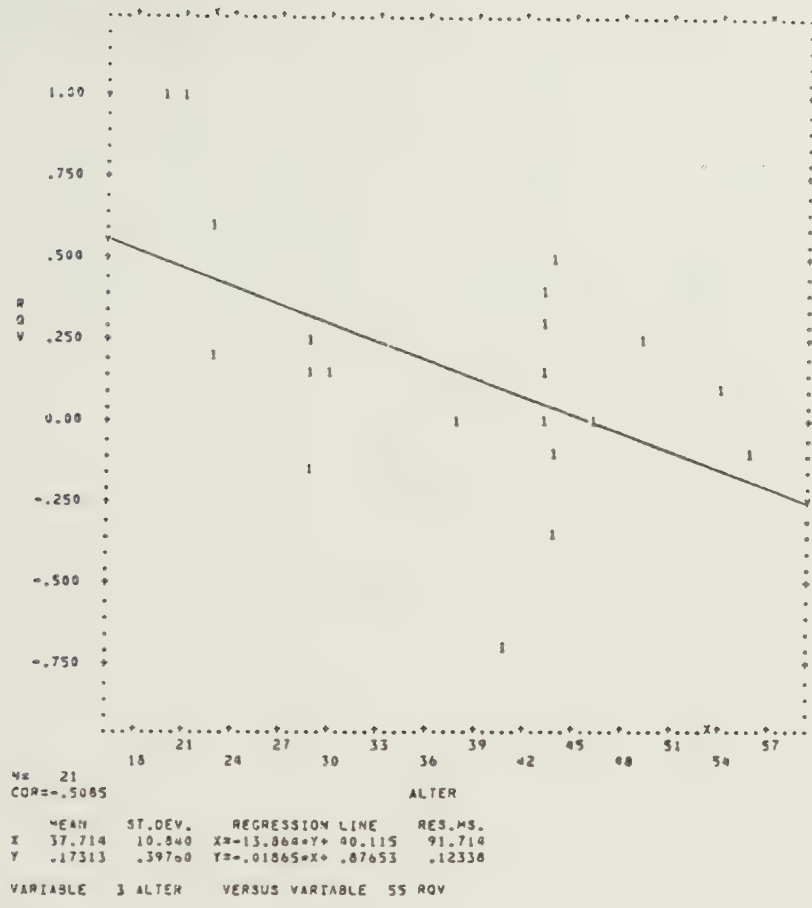


Abbildung 4.13. Korrelation der Amplitudenquotienten mit dem Alter, unbelastete Gruppe

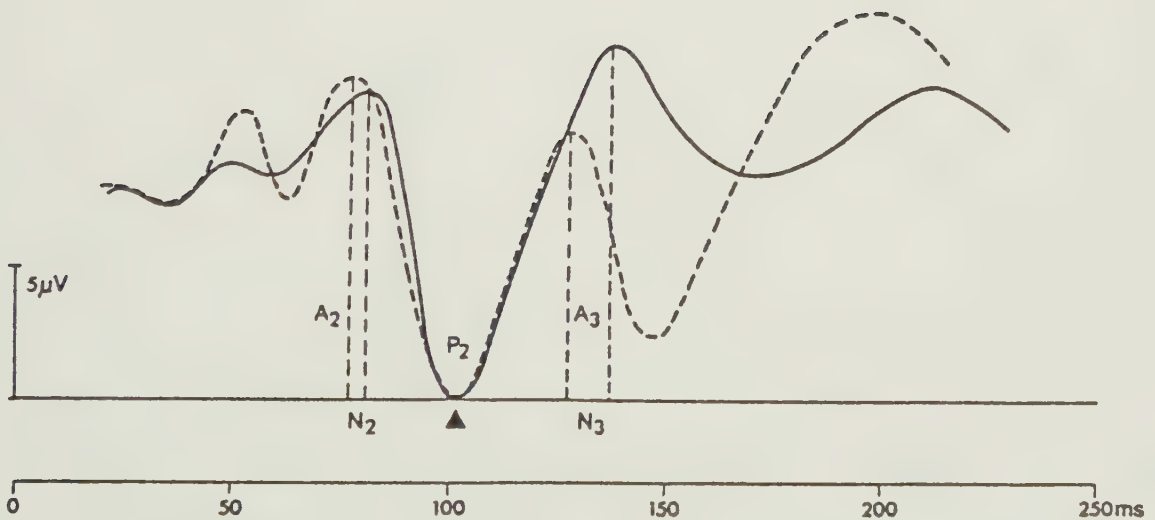
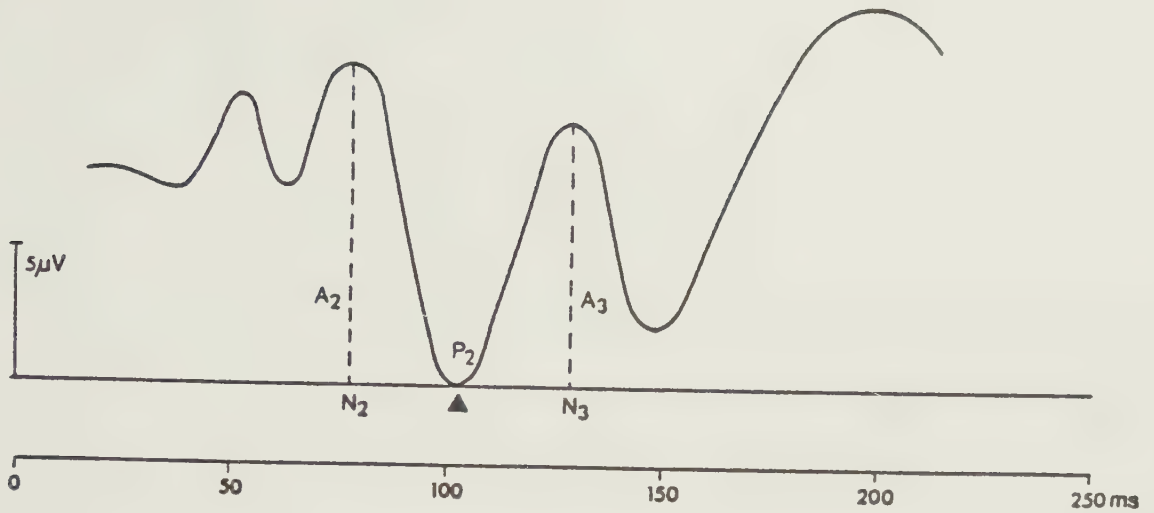


Abbildung 4.14.: Visuell evozierte Potentiale des Kontrollkollektivs oben, sowie der belasteten Gruppe unten (Kontrollgruppe hier gestrichelt). Ableitung des linken Auges

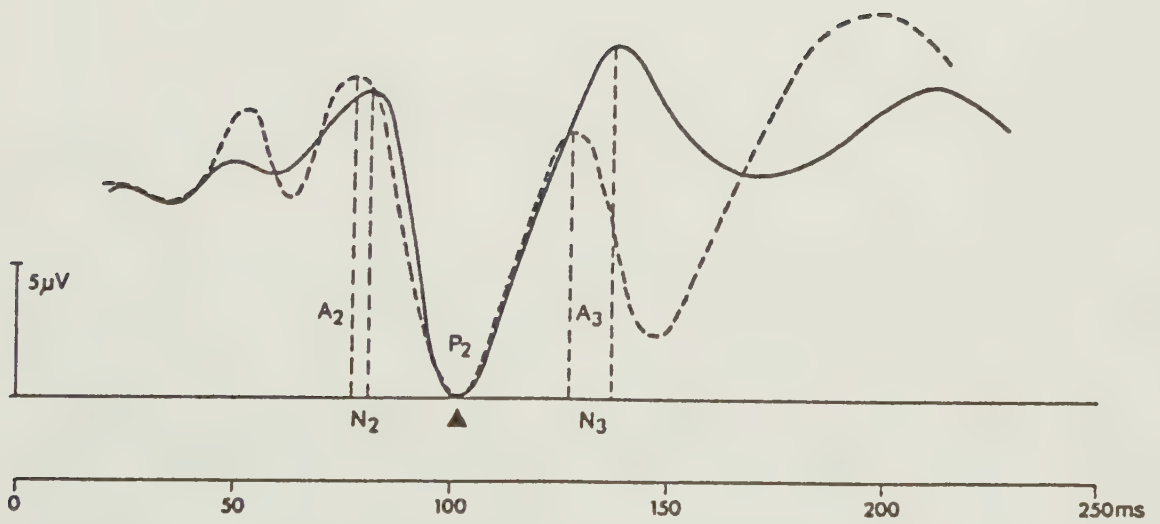
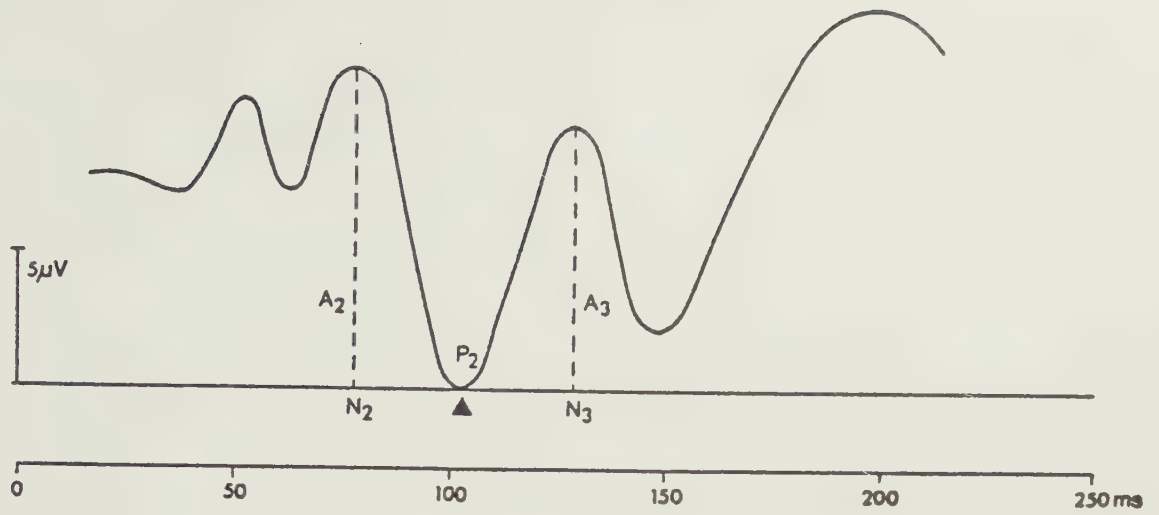


Abbildung 4.15.: Visuell evozierte Potentiale des Kontrollkollektivs oben, sowie der belasteten Gruppe unten (Kontrollgruppe hier gestrichelt). Ableitung des rechten Auges

5. Diskussion

5.1. Schadstoffbelastung

Die personenbezogene Schadstoffsammlung aus der Raumluft während der Arbeitsschicht erlaubt eine annähernde Schätzung der Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz. Eine routinemäßige Messung hilft somit stark belastete Arbeitsplätze zu erkennen, bzw. die Wirksamkeit von Schutzvorrichtungen zu kontrollieren. Auch bei Einhaltung der jeweils geltenden MAK-Werte kann jedoch die individuelle Belastung des Einzelnen weitaus höher sein. Die Raumluftanalyse berücksichtigt nicht die physische Arbeitsintensität und das respiratorische Minutenvolumen, sowie das persönliche Hygieneverständnis des Einzelnen und vorhandene Schutzeinrichtungen.

Die Analyse der Schadstoffsammlung aus der Raumluft entspricht qualitativ den verarbeiteten Produkten, wobei die leichter flüchtigen Anteile etwas hervortreten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in vorangegangenen Untersuchungen an lösemittelbelasteten Arbeitsplätzen gefunden (AIELLO et al., 1980; BRUGNONE et al., 1978, 1980).

Alle Schadstoffe waren jedoch nur in Konzentrationen deutlich unterhalb der gültigen MAK-Werte in der Raumluft nachweisbar.

Zur Abschätzung der individuellen Belastung dient daher die Schadstoffbestimmung im venösen Blut. Hier wurde dem Toluol die Rolle einer Leitkomponente zugeschrieben, da es in dieser Untersuchung in allen Blutproben nachweisbar war. Die am Nachmittag gemessenen Konzentrationen lagen durchweg höher als die Vormittagswerte (s. Tab. 4.2.). Gegen Schichtende nahm die Toluolblutkonzentration im Mittel den 3,09-fachen Wert der Raumluftkonzentration an.

Dies entspricht den Beobachtungen von APOSTOLI et al. (1982) die bei 20 Möbellackierern nach 8-stündiger Arbeit einen Anstieg der Blutkonzentration auf das 2,97-fache der Raumluftkonzentration gemessen haben. Unter experimentellen Bedingungen beträgt das Verhältnis der Toluolblutkonzentration/Raumluftkonzentration ca. 1 in Ruhe und ca. 2,5-3,6 bei Arbeitsbelastung von 25-50 Watt (ASTRAND et al., 1972; VEULEMANS et MASCHLEIN, 1978b).

Bei 4 Fotodruckern, deren Belastung OVRUM et al. (1978) über 3 Wochen untersuchte betrug das Verhältnis der Blutkonzentration zur Raumluftkonzentration 2,8.

ANGERER et BEHLING (1981) zeigten an Industriearbeitern daß eine Raumluftkonzentration von 750 µg/l zu einer Toluolblutkonzentration von 2600 µg/l führt. Dies entspricht einer Verhältniszahl von 3,46.

Zur Abschätzung der Lösungsmittelaufnahme in den menschlichen Organismus durch "biological monitoring" müssen jedoch Einschränkungen gemacht werden. Es ist einleuchtend, daß Blutproben aus einer oberflächlichen Armvene entnommen nur eine Momentaufnahme darstellen und daher keine absolute Abschätzung der Gesamtbelastung des Organismus zulassen. Das besonders im Fettgewebe und den Organen aufgenommene Toluol wird nicht erfaßt. Somit sind auch Korrelationen zwischen äußerer und innerer Belastung kritisch zu werten, um so mehr, als mögliche Variationen der Exposition an den Vortagen in einer Querschnittsuntersuchung nicht berücksichtigt sind. Dies gilt insbesondere für Toluol, da hier aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit eine Kumulation im Arbeitsprozeß auftritt, sodaß selbst Montag morgens in einer Langzeitstudie noch Blutkonzentrationen von 0,09-0,24 µg/ml gefunden wurden (KONIETZKO et al., 1980).

5.2. NLG

Die Messung der motorischen NLG des N. ulnaris zeigte keinen Unterschied zwischen den Belasteten und dem Kontrollkollektiv auf.

Zusammenhänge zwischen der Belastungsdauer in Jahren und der Nervenleitgeschwindigkeit sind ebenfalls nicht nachweisbar.

Diskrete Hinweise für eine negative lineare Korrelation der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris mit dem Alter der Probanden ergeben sich jedoch aus Abb. 4.4. für die unbelastete Gruppe. Dieser Alterseffekt der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten wird in der Literatur von mehreren Autoren beschrieben (HOPF, 1974; LUDIN, 1981; MUMMENTHALER und SCHLIACK, 1982).

In mehreren Untersuchungen konnte jedoch eine Verlangsamung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit bei lösemittelbelasteten Arbeitern nachgewiesen werden. TRIEBIG et al. (1983) beobachtete bei langfristig Exponierten eine signifikante Abnahme der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris um 1,5 m/s, bei gleichbleibender motorischer Nervenleitgeschwindigkeit dieses Nerven und der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus. Eine signifikante Verringerung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit um 3,07 m/s in Korrelation zur Belastungsdauer fand MUTTI et al. (1982) bei Arbeitern in einer Schuhfabrik. Ähnliche Befunde wurden von SEPPÄLÄINEN (1978), ELOFSSON (1980) und JUNTUNEN (1980) gesehen.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln wohl größtenteils die unterschiedlichen Expositionsbedingungen wieder. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, daß bei den meisten toxischen Neuropathien zunächst die axonale Degeneration im Vordergrund steht und hier die Nervenleitgeschwindigkeiten lange unverändert bleiben (LE QUESNE, 1982). Histopathologische Untersuchungen haben Axonanschwellungen paranodal mit erst sekundärer Läsion der Myelinscheiden aufgezeigt (SCHAUMBURG et SPENCER, 1976).

In der exponierten Gruppe der vorliegenden Untersuchung kann auch ein sogenannter "Healthy worker effect" (ELOFSSON et al., 1980) nicht ausgeschlossen werden. Die regelmäßige arbeitsmedizinische Betreuung der Beschäftigten hat möglicherweise zum Ausscheiden von klinisch auffälligen Lackierern und Klebern geführt. Eindeutige Hinweise für eine Polyneuropathie ließen sich bei keinem Arbeiter finden.

5.3. VEP

Die in dieser Arbeit ausgewerteten visuell evozierten Potentiale weisen keine grob pathologischen Einzelwerte auf. Die individuellen Differenzen lagen innerhalb der in der Literatur beschriebenen Streubreite (TACKMANN et al., 1979; DIENER et SCHEIBLER, 1980; KJAER, 1980; JÖRG et HIELSCHER, 1984; LOWITZSCH, 1983; LOWITZSCH et al., 1983).

Die gemessenen Unterschiede zwischen monokularer und binokularer Reizung in beiden Gruppen in Form von Amplitudenerhöhung und Latenzzeitkürzung bei Stimulation beider Augen wurden auch von HOEPPNER (1980) und LOWITZSCH (1983) gesehen und gelten als physiologisch.

Eine Latenzzunahme der VEP Parameter jenseits des 55. Lebensjahres wird von mehreren Autoren beschrieben (HEINTEL et al., 1978; RÖVER et al., 1980; SHOW et CANT, 1980; HALLIDAY et al., 1982; COSI et al., 1982).

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich Anzeichen für eine positive Korrelation der N_2 Werte mit dem Alter in der unbelasteten Gruppe (s. Abb. 4.10.). Im lösemittelbelasteten Kollektiv zeigt sich keine Altersabhängigkeit der Latenzen. Hinweise für eine negative Korrelation mit dem Alter der Probanden finden sich in der unbelasteten Gruppe für die Amplitudenquotienten. Dies spricht für eine Relationsverschiebung zugunsten der späteren Amplitude A_3 mit zunehmendem Lebensalter (s. Abb. 4.12. bis Abb. 4.13.). In der exponierten Gruppe zeigte sich diese Verschiebung nicht.

Eine geringe Zunahme der Amplituden mit höherem Lebensalter wurde auch von GERHARD und JÖRG (1982) und von FAUST et al. (1978) beschrieben. Andere Autoren hingegen sahen diese Veränderungen nicht (HALLIDAY et al., 1982; DIENER et DICKGANS, 1982).

In der belasteten Gruppe finden sich Hinweise für eine negative Korrelation der Amplituden mit der Belastungsdauer (s. Abb. 4.7. bis Abb. 4.9.).

Für die Latenzen ließ sich kein Zusammenhang mit der Belastungsdauer in Jahren herstellen.

Der direkte Gruppenvergleich zwischen dem lösemittelbelasteten Kollektiv und der Kontrollgruppe zeigt eine Verlängerung der N_3 Latenzen von im Mittel 5-6 ms (s. Tab. 4.6., s. Abb. 4.5.), sowie eine Erhöhung der späten Amplitude N_3/P_2 um durchschnittlich 3,2-3,6 μV bei den Belasteten (s. Tab. 4.6. und Abb. 3.6.).

Nach den Bewertungskriterien von HOLM (1977) ergab sich jedoch nur für den Amplitudenquotienten MQV mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner gleich 5 % ein signifikanter Gruppenunterschied. Dies spricht für eine deutliche Relationsverschiebung zugunsten der späteren Amplitude A_3 in der lösungsmittelbelasteten Gruppe (s. Abb. 4.14 und Abb. 4.15.).

Diese relative Zunahme der späten Amplitude in Verbindung mit einer Verlängerung der N_3 Latenzen beobachtete auch DENKHAUS et al. (1984) bei Spritzlackierern in der Automobilindustrie.

ELOFSSON et al. (1980) fanden in einer Untersuchung an 80 Spritzlackierern demgegenüber eine signifikante Erhöhung der frühen Amplitude A_2 . Die spätere Amplitude wurde in jener Untersuchung jedoch nicht ausgewertet. Gleichzeitig beschreibt ELOFSSON in der Arbeit jedoch nicht signifikante Hinweise für eine Verlängerung der P_2 -Latenzen unter Lösungsmittelbelastung, wie dies auch von DENKHAUS et al. (1984) gesehen wurde.

Bei der Interpretation von visuell evozierten Potentialen gilt, daß prinzipiell jede Störung des visuellen Systems von den optischen Medien bis zur Reizverarbeitung im Kortex zu VEP-Veränderungen führen kann (JÖRG und HIELSCHER, 1984). Wie am peripheren markhaltigen Nerven lassen sich auch im ZNS Demyelisation und axonale Degeneration unterscheiden (SEARS et BOSTOCK, 1981). Erkrankungen mit überwiegendem Ausfall axonaler Strukturen verursachen in erster Linie Form und Amplitudenveränderungen des VEP, während demyelinisierende Erkrankungen insbesondere im Bereich des N. opticus zu Latenzverzögerungen, nicht nur der primären VEP-Komponenten,

sondern auch der von höheren Verarbeitungsstufen generierten, führen (JÖRG und HIELSCHER, 1984). Eine sichere topische Zuordnung zu den neuronalen Schaltstellen ist jedoch bisher noch nicht möglich.

Die bei den visuellen Potentialen erkennbare früh Antwortkomponente mit den ersten drei Potentialspitzen (N_2 , P_1 , N_3 ; s. Abb. 3.11.) ist sehr konstant und wird nach JÖRG (1984) als direkte Potentialantwort der Area 17 einem spezifischen Reizleitungssystem zugeordnet, wohingegen in der späten VEP-Komponente die Antwort eines kortikalen Systems zu vermuten ist, das nicht der direkten genikulokortikalen Verbindung entspricht.

Veränderungen jenseits von 100 ms, wie sie in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden, sprechen nach LOWITZSCH (1984) am ehesten für Störungen der postsynaptischen Potentiale im Bereich der sekundären und tertiären Sehfelder der Area 18-19.

Die Verlängerung der späten Latenzen und die signifikante relative Vergrößerung der späten Amplitude A_3 im belasteten Kollektiv lassen vermuten, daß mit den visuell evozierten Potentialen ein geeigneter Beanspruchungsparameter zum Nachweis von subklinischen Lösemitteleinwirkungen auf das ZNS gefunden ist.

Soweit durch die geringe Probandenzahl eine Aussage zulässig ist, sprechen diese Untersuchungsergebnisse bei der geringen aktuellen Belastung für eine gute Empfindlichkeit der evozierten Potentiale.

Um die Messung der visuell evozierten Potentiale als geeigneten Beanspruchungsparameter zur Gefährdungsabschätzung in lösemittelverarbeitenden Betrieben in die arbeitsmedizinische Praxis einzuführen sind jedoch noch weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven notwendig. Insbesondere ist eine individuelle Entscheidung im Einzelfall mit den bisher in der Neurologie eingeführten Beurteilungskriterien des VEP nicht möglich, da die Abweichung in Latenz und Amplitude bei der geringen Belastung noch innerhalb der physiologischen Varianz liegen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, ob die Registrierung von visuell evozierten Potentialen und die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit einen geeigneten Beanspruchungsparameter zur Überwachung chronisch lösemittel-exponierter Arbeitnehmer darstellten.

Untersucht wurden jeweils 10 Lackierer und Kleberinnen mit einer durchschnittlichen Lösemittelbelastungsdauer von 11 Jahren in einer Polstermöbelfabrik, sowie eine Kontrollgruppe von 21 Angestellten aus Verwaltung und Schneiderei.

Personenbezogen wurde zu Beginn und am Ende der Arbeitsschicht der Schadstoffgehalt der Raumluft, sowie des venösen Blutes gaschromatographisch analysiert und jeweils die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus Ulnaris und die visuell evozierten Potentiale gemessen.

Die Ergebnisse der Luftanalysen zeigten eine Belastung deutlich unterhalb der gültigen MAK-Werte.

Da in allen Blutproben Toluol nachweisbar war, wurde Toluol auch quantitativ analysiert und die Konzentration im venösen Blut kummulierte gegen Schichtende im Mittel auf dem 3-fachen Wert der Raumluftkonzentration.

Die elektrophysiologischen Messungen wiesen dagegen keine tageszeitlichen Schwankungen auf.

Ein Gruppenunterschied der Nervenleitgeschwindigkeit zwischen beiden Kollektiven war ebenfalls nicht nachweisbar.

Die Auswertung der visuell evozierten Potentiale zeigte Hinweise für Gruppenunterschiede mit Verlängerung der N_3 -Latenzen von durchschnittlich 5-6 ms und einer

Erhöhung der späten Amplitude A_3 um im Mittel $3,4 \mu V$ bei den belasteten Arbeitnehmern. Somit scheint die Registrierung der visuell evozierten Potentiale eine Beanspruchung des ZNS bei geringer, langandauernder Lösemittelbelastung im Gruppenvergleich zwar nachzuweisen, eine individuelle Gefährdungsabschätzung einzelner Arbeiter bei Vorsorgeuntersuchungen ist jedoch aufgrund der großen physiologischen Varianz der visuell evozierten Potentiale nicht möglich.

7. Literatur

ÅSTRAND, I. (1975):

Uptake of solvents in the blood and tissues of man
A review

Scand J Work Environ Health, 1, 199-218

ÅSTRAND, I.; EHRNER-SAMUEL, H.; KOLBOM, Å.; ÖVRUM, P. (1972):

Toluene exposure I. Concentration in alveolar air and
blood at rest and during exercise

Work Environm Health, 9, 119-130

AIELLO, I.; ROSATI, G.; SERRA, G.; MANCA, M. (1980):

Subclinical neuropathic disorders and precautionary
measures in the shoe industry. An electrophysiological
investigation

Acta Neurol (Napoli), 35, 285-292

ALLEN, N.; MENDELL, J.R.; BILLMAIER, D.J.; FONTAINE, R.E.; O'NEILL, J. (1975):

Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone

Arch Neurol, 32, 209-218

ALTENKIRCH, H. (1979):

Schnüffelsucht

Chronischer Lösemittelmißbrauch bei Kindern und
Jugendlichen mit neurotoxischen Folgen

Dtsch med Wschr, 104, 935-938

ALTENKIRCH, H. (1984):

Polyneuropathien durch organische Lösemittelgemische.
Klinische Beobachtungen und tierexperimentelle Grundlagen

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits-
medizin e.V., 24. Jahrestagung in Mainz vom 2.-5. Mai
1984, Gentner, Stuttgart, 71-78

ALTENKIRCH, H. u. MAGER, J. (1976):

Toxische Polyneuropathien durch Schnüffeln von Pattex-
Verdünnern

Dtsch Med Wochenschr 101, 195-198

ALTENKIRCH, H.; WAGNER, H.M.; STOLTENBURG, G.; STEPPAT,
R. (1982b):

Nervous system reponses of rats to subchronic inhala-
tion of n-hexan and n-hexane + methyl-ethyl-ketone
mixtures

J Neurol Sci, 57, 209-219

ANGERER, J. u. BEHLING, K. (1981):

Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz
IX. Ein Verfahren zur Evaluierung von Grenzwerten für
Parameter der inneren Belastung am Beispiel der Toluol-
exposition

Int Arch Occup Environ Health, 48, 137-146

APOSTOLI, P.; BRUGNONE, F.; PERBELLINI, L.; COCHEO, V.;
BELLOMO, M.L.; SILVESTRI, R. (1982):

Biomonitoring of occupational toluene exposure

Int Arch Occup Environ Health, 50, 153-168

BENSCÄTH, F.A.; DRYSCH, K.; LIST, D.; WEICHARDT, H.
(1978):

Analysis of volatile air pollutants by charcoal adsorption with subsequent gas chromatographic head space analysis by desorption with benzylalcohol

I. Method and applications

Angewandte Chromatographie, Heft 32E, Bodenseewerk Perkin-Elmer + Co., GmbH, Überlingen, Bodensee

BINDER, H. (1969):

Zur gas-chromatographischen Untersuchung von Dampfphasen

Z analyt Chemie, 244, 353-359

BLUME, J.; HANE, M.; SUNDELL, L. und YDREBORG, B.
(1975):

Psykiska funktionsförändringar hos byggnadsmalare
Läkartidningen 72, 702-706

BOOR, J.W. u. HURTIG, H.J. (1977):

Permanent cerebellar ataxia after exposure to toluene
Ann Neurol, 2, 440-442

BRAZIER M.A.B. (1970):

Effect of anaesthesia on visuelly evoked responses
Int Anaesthesiol Clin 8, 103-128

BRUGNONE, F.; PERBELLINI, L. et al. (1976)

Int Arch Arbeitsmed 38, 454

BRUGNONE, F.; PERBELLINI, L.; GRIGOLINI, L.; APOSTOLI, P. (1978):

Solvent exposure in a shoe upper factory

I. n-Hexan and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood

Int Arch Occup Environ Health, 42, 51-62

BRUGNONE, F.; PERBELLINI, L.; GAFFURI, E.; APOSTOLI, P.
(1980):

Biomonitoring of industrial solvent exposures in
workers' alveolar air

Int Arch Occup Environ Health, 47, 245-261

CARLSSON, A. (1982a):

Exposure to toluene.

Uptake, distribution and elimination in man

Scand J Work Environ Health, 8, 43-55

CINCHTA, H.P.; SAVELL G.M.; SPEAKER R.C. Jr. (1979):

The effect of alcohol and toluene up on methylene
chloride induced caboxyhaemoglobin in rat and monkey

Toxicol Appl Pharmacol 49, 347-354

COSI, V.; VITELLI, E.; GOZZOLI, L.; CORONA, A.;
CERONI, M.; CALLIECO, R. (1982):

Visual evoked potentials in aging of the brain

In: Courijon, F.; Maugiere, E.; Revol, M.:

Clinical Applications of Evoked Potentials, ed. by
Raven New York 109-115

COURI, D.; ABDEL-RAHMAN, M.S.; HETLAND, L.B. (1976):

Biotransformation of Hexane and Methyl n-Butyl Ketone

Toxicol Appl Pharm, 37, 124-125

COYER, R.W.; DYMOND, A.A.; SERAFETINDES, E.A.;
LOWENSTAM, J.; PEORSON, D. (1976):

Alcoholism: averaged visual evoked response amplitude-
intensity slope and symmetry in with drawal

Biol Psychiatry 11, 435-443

DAUNDERER, M. (1984):

Toxikologie Enzyklopädie - klinische Toxikologie,
Tox-Center, München

DENKHAUS, W.; ZIMMERMANN, H.J.; MAYER-POPKEN, O.;
KONIETZKO, H.; LOWITZSCH, K.; LIPPMANN, K.; STOLZ-
REISENBÜCHLER, I. (1984):

Visuell evozierte Potentiale bei langjährig lösemittel-
exponierten Spritzlackierern

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits-
medizin e.V., 24. Jahrestagung in Mainz vom 2.-5. Mai,
1984, Gentner, Stuttgart, 107-110

DIENER, H.C. (1980):

Methodik und Anwendung visuell evozierter Potentiale
in der Neurologie

Nervenarzt, 51, 159-167

DIENER, H.C. u. DICHGANS, J. (1982):

Visuell evozierte kortikale Potentiale (VEP)

In: STÖHR, M.; DICHGANS, J.; DIENER, H.C.; BUETTNER,
K.W.:

Evozierte Potentiale, Springer,

Berlin, Heidelberg, New York, 234-323

DIENER, H.C. u. SCHEIBLER, H. (1980):

Follow-up studies of visual potentials in multiple
sclerosis evoked by checkerboard and foveal stimulation

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 49, 490-496

DIXON, J.W. (Hrsg.) (1981):

BMDP. Statistical software, University of California
Press, Berkeley, Los Angeles, London,

DOCUMENTA GEIGY (1969a):

Mathematik und Statistik:

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 7. Aufl., 1. revidierter Nachdruck S. 32

DOCUMENTA GEIGY (1969b):

Mathematik und Statistik:

Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 7. Aufl., 1. revidierter Nachdruck S. 61

DROZ, P.O. u. FERNANDEZ, J.G. (1977):

Effect of physical workload on retention and metabolism of inhaled organic solvents. A comparative theoretical approach and its applications with regards to exposure monitoring

Int Arch Occup Environ Health, 38, 231-246

DROZD, J. u. NOVAK, J. (1979):

Headspace gas analysis by gas chromatography

J Chromatogr, 165, 141-165

ELOFSSON, S.A.; GAMBERALE, F.; HINDMARSCH, T.; IREGREN, A.; ISAKSSON, A.; JOHNSON, I.; KNAVE, B.; LYDAHL, E.; MINDUS, P.; PERSSON, H.E.; PHILIPSON, B.; STEBY, M.; STRUWE, G.; SÖDERMAN, E.; WENNBERG, A.; WIDEN, L. (1980):

Exposure to organic solvents. A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system

Scand J Work Environ Health, 6, 239-273

FAUST, U.; HEINKEL, H.; HOEK, R. (1978):

Altersabhängigkeit der P_2 -Latenzen schachbrettmuster-evozierter Potentiale

Z EEG-EMG, 9, 219-221

FROMMER, U. u. ULLRICH, V. (1974):

Influence of inducers and inhibitors on the hydroxy-
lation pattern of n-hexane in rat liver microsomes
FEBS Lett, 41, 14-16

GRABSKI, D.A. (1961):

Toluene sniffing producing cerebellar degeneration
Am J Psychiatry 118, 461-462

GRANDJEAN, E.; MÜNCHINGER, F.; TURRIAN, V.; HAAS, P.A.;
KNOEPFEL, H.-K.; ROSEMUND, H. (1955):

Investigations into the effects of exposure to
trichlorethylene in mechanical engineering
Brit J Industr Med 12, 131-142

GREGERSEN, P.; MIKKELSEN, S.; KLAUSEN, H.; DOSSING, M.;
MIELSEN, H.; THYGESEN, P. (1978):

Et kronisk cerebralt malersyndrom
Kryptogen eller inhaleret demens? Ugeskr Laeg 140/27,
1638-1644

GREGERSEN, P.; ANGELSØ, B.; NIELSEN, T.E.; NØRGAARD,
B.; ULDAL, C.H. (1984):

Neurotoxic effects of organic solvents in exposed
workers:

An occupational, neuropsychological, and neurological
investigation

Am J Ind Med, 5, 201-225

HÄNNINEN, H.; ESKELINEN, L.; HUSMAN, K.; NURMINEN, M.
(1976):

Behavioral effects of long-term exposure to a mixture
of organic solvents

Scand J Work Environ Health, 4, 240-255

HÄRKÖNEN, H.; LINDSTRÖM, K.; SEPPÄLÄINEN, A.M.; ASP, S.;
HERNBERG, S. (1978):

Exposure-response relationship between styrene exposure
and central nervous functions

Scand J Work Environ Health, 4, 53-59

HALLIDAY, A.M.; BARRETT, W.M.; CARROLL, A. (1982):

Kriss: Problems in defining the normal limits of
the visual evoked potential

Clin Applications of Evoked Potentials in Neurology
Raven New York pp. 1-9

HANE, M.; AXELSON, O.; BLUME, J.; HOGSTEDT, C.; SUN-
DELL, L.; YRDEBORG, B. (1977):

Psychological function changes among house painters.

Scand J Work Environ Health, 3, 91-99

HEINTEL, H.; FAUST, U.; FAUST, C. (1979):

Altersabhängigkeit der P_2 -Amplituden schachbrettmuster
evozierter Potentiale

Z EEG-EMG, 10, 194-196

HERSKOWITZ, A.; ISHII, N.; SCHAUMBURG, H. (1971):

n-hexane neuropathy. A syndrome occurring as a result
of industrial exposure

N Eng J Med, 285, 82-85

HOEPPNER, T.J. (1980):

Binocular interaction in the visual evoked response

J Neurol Sci, 47, 49-58

HOLM, S. (1979):

A simple sequentially rejective multiple test procedure

Scand. J. Statist., 6, 65-70

HOPF, H.C.; KAESER, H.E.; LUDIN, H.P.; RICKER, K.;
STÖLZEL, R.; STUPPLER, A.; TACKMANN, W. (1979):

Grundbedingungen für die Durchführung elektomyo-
graphischer Untersuchungen.

Teil I: EMG, Nervenleitgeschwindigkeit und Endplatten-
belastung

Z EEG-EMG, 10, 57-61

HUSMAN, K. (1980):

Symptoms of car painters with longterm exposure to a
mixture of organic solvents

Scand J Work Environ Health, 6, 19-32

IKEDA, M. (1974):

Reciprocal metabolic inhibition of toluene and tri-
chloroethylene in vivo and in vitro

Int Arch Occup Environ Health, 33, 125-130

IKEDA, M. u. OHTSUJI, H. (1971):

Phenobarbital -induced protection against toxicity of
toluene and benzene in the rat

Toxicol Appl Pharmacol, 20, 30-43

IKEDA, M.; HIRAYAMA, T. (1978):

Possible metabolic interaction of styrene with organic
solvents

Scand J Work Environ Health Suppl 2, 41-46

JUNTUNEN, J.; HUPLI, V.; HERNBERG, S.; LUISTO, M.
(1980):

Neurological picture of organic solvent poisoning¹ in
industry

Int Arch Occup Environ Health, 46, 219-231

JUNTUNEN, J. u. HALTIA, M. (1982):

Polyneuropathies in occupational neurology: Pathogenic and clinical aspects

Acta Neurol Scand, 66 suppl. 92, 59-73

KELLY, T. (1975):

Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint sniffing

Pediatrics 56, 605-606

KING, M.D.; DAY, R.E.; OLIVER, J.S.; LUSH, M.; WATSON, J.M. (1981):

Solvent encephalopathy

Br Med J, 283, 663-665

KJAER, M. (1980):

Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis

Acta Neurol Scand, 62, 1-13

KNAVE, B.; OLSON, B.; ELOFSSON, S.; GAMBERALE, F.; ISAKSSON, A.; MINDUS, P.; PERSSON, E.; STRUWE, G.; WENNBERG, A.; WESTERHOLM, P. (1978):

Long-term exposure to jet-fuel:II.A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed industrial workers with special reference to nervous system

Scand J Work Environ Health, 4, 19-45

KNAVE, B.; MINDUS, P.; STRUWE, G. (1979):

Neurasthenic symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel

Acta psychiat scand 60, 39-49

KNOX, W.J. u. NELSON, J.P. (1966):

Permanent encephalopathy from toluene inhalation
N Engl J Med, 275, 1494-1496

KOLB, B. u. POSPISIL, P. (1978):

Die Analyse flüchtiger Schadstoffe in der Luft durch
Adsorption an Aktivkohle und anschließende gaschromato-
graphische Dampfraumanalyse nach Desorption mit
Benzylalkohol. II. Ein Beispiel für die Arbeitsweise
zur quantitativen Analyse

Angewandte Chromatographie, Heft 33, Bodenseewerk
Perkin-Elmer & Co., GmbH, Überlingen/Bodensee

KONIETZKO, H. (1979):

Gesundheitsschäden durch Trichloräthylen. Eine epidem-
iologische und klinisch-experimentelle Studie
Fortschr Med, 97, 671-674

KONIETZKO, H.; ELSTER, I.; VETTER, K.; WEICHARDT, H.
(1973):

Felduntersuchungen in Lösemittelbetrieben. II. Tele-
metrische EEG-Überwachung bei Lösemittelarbeitern an
Trichloräthylen-Waschanlagen

Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergonomie,
23, 129-133

KONIETZKO, H.; ELSTER, I.; BENSCÄTH, A.; DRYSCH, K.;
WEICHARDT, H. (1975b):

Psychomotorische Reaktionen unter definierter Trichlor-
äthylenbelastung

Arch Toxicol, 33, 129-139

KONIETZKO, H.; ELSTER, I.; BENSCÁTH, A.; DRYSCH, K.;
WEICHARDT, H. (1975c):

EEG-Veränderungen unter definierter Trichloräthylen-
Exposition

Int Arch Occup Environ Health, 35, 257-264

KONIETZKO, H.; KEILBACH, J.; DRYSCH, K. (1980):

Cumulative effects of daily toluene exposure

Int Arch Occup Environ Health, 46, 53-58

KRASAVAGE, W.J.; O'DONOGHUE, J.L.; DI VINCENZO, G.D.;
TERHAAR, C.J. (1980):

The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone,
n-hexane and their metabolites

Toxicol Appl Pharm, 52, 433-441

LEHNERT, G. (1980):

Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte:

Ein Konzept zur Individualprävention bei Exposition
gegenüber gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffen

Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed, 11/80, 266-270

LEHRL, S.; JESKE, H.; SCHÄCKE, G. LÜDERSDORF, R.
(1984):

Cerebrale Insuffizienz durch Lösemittelgemische am
Arbeitsplatz von Holzlackierern

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits-
medizin e.V., 24. Jahrestagung in Mainz vom 2.-5. Mai
1984, Gentner, Stuttgart, 103-106

LE QUESNE, P.M. (1982):

Electrophysiological investigation of toxic neuro-
pathies

Acta Neurol Scand, 66 suppl 92, 75-87

LINDSTRÖM, K. u. MARTELIN, T. (1980):

Personality and long-term exposure to organic solvents.
Neurobehav Toxicol Teratol 2, 89-100

LOWITZSCH, K.; HOPF, H.C.; GALLAND, J. (1977):

Changes of sensory conduction velocity and refractory
periods with decreasing tissue temperature in man
J Neurol, 216, 181-188

LOWITZSCH, K.; FLICKINGER, U.; KEMPKE, K.; MANDERY, G.
(1983):

Musterumkehr-VEP bei TV- und Drehspiegelreizung: Ein
methodischer Vergleich
Z EEG-EMG, 14, 43-46

LUDIN, H.-P. (1981):

Praktische Elektromyographie
2. Aufl. Enke, Stuttgart,

MÜNCHINGER, R. (1963):

Der Nachweis zentralnervöser Störungen bei lösemittel-
exponierten Arbeitern
Proceedings of the 14 th congress on occupational health
Madrid 687-689

MUMMENTHALER, M. u. SCHLIACK, H. (Hrsg.) (1982):

Läsionen peripherer Nerven
Thieme, Stuttgart, 78-83

MUTTI, A.; FERRI, F.; LOMMI, G.; LOTTA, S.; LUCERTIN,
S.; FRANCHINI, I. (1982):

n-Hexane-induced changes in nerve conduction velocities
and somatosensory evoked potentials
Int Arch Occup Environ Health, 51, 45-54

MUTTI, A.; MAZZUCHI, A.; RUSTICHELLI, P.; FRIGERI, G.; ARFINI, G.; FRANCHINI, I. (1984b):

Exposure-effect and exposure-resonse relationships between occupational exposure to styrene and neuro-physiological functions

Am J Ind Med, 5, 275-286

NOMIYAMA, K. u. NOMIYAMA, H. (1974a):

Respiratory retention of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol

Int Arch Occup Environ Health, 32, 75-83

NOMIYAMA, K. u. NOMIYAMA, H. (1974b):

Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol

Int Arch Occup Environ Health, 32, 85-91

PERBELLINI, L.; DE GRANDIS, D.; SEMENZATO, F.; RIZZUTO, N.; SIMONATI, A. (1978):

An experimental study on the neurotoxicity of n-hexane metabolites: hexanol-1 and hexanol-2

Toxicol Appl Pharmacol, 46, 421-427

PROCKOP, L.D.; ALT, M.; TISON, J.H. (1976):

Peripheral neuropathis secontory to lacquer thinner-inhalation

Proc 2 nd Intern Industrial and Environmental Neurology Congress Prag 179

PORJESZ, B.; BEGLEITER, H. (1978):

Visuel evoked potentials and brain dysfunction
in chronic alcoholis

In: Begleiter, H. (ed.) Evoked brain potentials and
behavies Plenum New York

PYYKKÖ, K.; THÄTI, H.; VAPAATALO, H. (1977):

Toluene concentrations in various tissues of rats after
inhalation and oral administration

Arch Toxicol, 38, 169-176

RISBERG, J.; HAEGER-ARONSEN, B.; ROSÉN, I.; HAGSTAD-
DIUS, S.; HJORTSBERG, U.; MAXIMILIAN, V.A.; REGNELL, G.;
REHNSTRÖM, S.; SVENSSON, K.; STRAND, L.; WELINDER, H.;
ORBAEK, P. (1984):

Langvarig yrkesmassig exponering för organiska
lösningsmedel

Slutrapport till Arbetarskyddsfonden YMK MAS Rapport 3

RIZZUTO, N.; TERZIAN, H.; GALIAZZO-RIZZUTO, S. (1977):

Toxic polyneuropathies in Italy due to leather cement
poisoning in shoe industries

J Neurol Sci, 31, 343-354

RÖVER, J.; SCHAUBELE, G.; FUCHS, G. (1980):

Non-visual influence on clinically applied VEP

In: Barber, C., Evoked potentials MTP, Lancaster/
Engl., 183-189

SATO, A.; FUJIWARA, Y.; HIROSAWA, K. (1972)

Solubility of benzene, toluene and m-xylene in
blood (in Japanese with English summary)

Ipjn j ind health 14, 3-8

SATO, A.; NAKAJIMA, T.; FUJIWARA, Y.; HIROSAWA, K.
(1974):

Pharmakokinetics of benzene und toluene
Int Arch Occup Environ Health, 33, 169-182

SATO, A.; NAKAJIMA, T. (1979b):

Dose dependent metabolic interaction between
benzene and toluene in vivo and in vitro
Toxicol Appl Pharmacol 48, 249-256

SATO, A.; NAKAJIMA, T.; KOYAMA, Y. (1981):

Dose-related effects of a single dose of ethanol on
the metabolism in rat liver of some aromatic and
chlorinated hydrocarbons
Toxicol Appl Pharmacol, 60, 8-15

SCHAUMBURG, H.H. u. SPENCER, P.S. (1976):

Degeneration in central and peripheral nervous systems
produced by pure n-hexane: an experimental study
Brain, 99, 183-192

SEARS, T.A.; BOSTOCK, H. (1981):

Conduction failure in demyelination: is it inevitable?
In: Demyelinating Disease
Basic and Clinical Electrophysiology ed by S.G. Waxmann;
Ritchie, J.M Racen New York pp 357-375

SENATSKOMMISSION der DFG (1983):

XIX. Mitteilung der Senatskommission der Deutschen
Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitlicher
Arbeitsstoffe
Chemie, Weinheim

SEPPÄLÄINEN, A.M. (1973):

Neurotoxic effects of industrial solvents

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 34, 702-703

SEPPÄLÄINEN, A.M. (1980):

Neurophysiological findings among workers exposed to organic solvents

Acta Neurol Scand. 66, suppl. 92, 109-116

SEPPÄLÄINEN, A.M.; HUSMAN, K.; MARTENSON, C. (1978):

Neurophysiological effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents

Scand J Work Environ Health, 4, 304-314

SHAW, N.A. u. CANT, B.R. (1980):

Age-dependent changes in the latency of the pattern visual evoked potential

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 48, 237-241

SHERWOOD, R.J. (1976):

Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances

Br J Ind Med, 33, 106-107

SPENCER, P.S. u. SCHAUMBURG, H.H. (1975):

Experimental neuropathy produced by 2,5-hexanedione - a major metabolite of the neurotoxic industrial solvent methyl n-butyl ketone

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 38, 771-775

SPENCER, P.S. u. SCHAUMBURG, H.H. (1980a):

Recent morphological studies of toxic neuropathy

Dev Toxicol Environ Sci, 8, 3-11

- SPENCER, P.S.; COURI, D.; SCHAUMBURG, H.H. (1980)
n-Hexane and methyl-n-butyl-ketone
In: Spencer P.S., Schaumburg, H.H. (Hrsg.) Experimental
and clinical neurotoxicology. Williams & Williams,
Baltimore, London, 456-475
- SRBOVA, J; TEISINGER, J. (1952):
Absorption and elimination of toluene in man (in
Czechoslovakian with English summary)
Prac lek 4, 41-47
- SUZUKI, T.; SHIMBO, S.; NISHITANI, H. (1974):
Muscular atrophy due to glue sniffing
Int Arch Occup Environ Health, 33, 115-123
- TACKMANN, W.; STRENGE, H.; BARTH, R.; SOJKA-RAYTSCHKEFF,
A.L. (1979):
Diagnostic validity for different components of pattern
shift visual evoked potentials in multiple sclerosis
Euro Neurol, 18, 243-248
- TAKEUCHI, Y.; ONO, Y.; HISANAGA, N. (1981):
An experimental study on the combined effects of
n-hexane and toluene on the peripheral nerve of the
rat
Br J Ind Med, 38, 14-19
- TRIEBIG, G. u. BRAUNE, U. (1983):
Neurotoxische Arbeitsstoffe: II. Organische Substanzen -
Eine Übersicht der Jahre 1970 bis 1982
Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg (B), 178, 207-258

TRIEBIG, G.; REICHENBACH, T.; FLÜGEL, K.A. (1978):
Biochemische Untersuchungen und Messungen der Nerven-
leitgeschwindigkeit bei chronisch Trichloräthylen-be-
lasteten Personen

Int Arch Occup Environ Health, 42, 31-40

TRIEBIG, G.; TRAUTNER, P.; WELTLE, D.; SAURE, E.;
VALENTIN, H. (1982):

Untersuchungen zur Neurotoxizität von Arbeitsstoffen.
III. Messung der motorischen und sensorischen Nerven-
leitgeschwindigkeit bei beruflich Trichloräthylen-
belasteten Personen

Int Arch Occup Environ Health, 51, 25-34

TRIEBIG, G.; BESTLER, W.; BAUMEISTER, P.; VALENTIN, H.
(1983):

Untersuchungen zur Neurotoxizität von Arbeitsstoffen.
IV. Messung der motorisch und sensorischen NLG bei
beruflicher Exposition gegenüber Lösemittelgemischen

Int Arch Occup Environ Health, 52, 139-150

Veulemans, H. u. MASSCHELEIN, R. (1978a):

Experimental human exposure to toluene

I. Factors influencing the individual respiratory
uptake and elimination

Int Arch Environ Health, 42, 91-103

Veulemans, H. u. MASSCHELEIN, R. (1978b):

Experimental human exposure to toluene

II. Toluene in venous blood during and after exposure

Int Arch Environ Health, 42, 105-117

WALDRON, H.A.; CHERRY, N.; JOHNSTON, J.D. (1983):

The effects of ethanol on blood toluene concentrations

Int Arch Occup Health, 51, 365-369

WILSON, H.K.; ROBERTSON, S.M.; WALDRON, H.A.; GOMPERTZ, D.
(1983):

Effect of alcohol on the kinetics of mandelic acid
excretion in volunteers exposed to styrene vapour.

Br J Ind Med, 40, 75-80

WIRTH, W. u. GLOXHUBER, C. (1981):

Toxikologie

3. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York

YOTO, J.; MATSUMURA, M.; INONE, N.; MURAI, Y.; SHIDA, K.;
SANTA, T.; KUROIWA, Y. (1974):

Toxic polyneuropathy due to glue sniffing

J Neurol Neurosurg Psychiatry 37, 848-853

L e b e n s l a u f

Name: Herbert Peise

Geburtsort: Limburg an der Lahn

Familienstand: ledig

Schulbildung: Volksschule Runkel von 1963 - 1968
Gymnasium Tilemanschule Limburg von
1968 - 1977

Wehrdienst: Im Fernmeldebataillon 5 in Diez leistete
ich vom 1. Juli 1977 bis 16. April 1978
den Grundwehrdienst. Zur Aufnahme des
Medizinstudiums wurde ich vorzeitig ent-
lassen.

Studium: An der Johannes Gutenberg Universität
Mainz studierte ich von April 1978 bis
Oktober 1984 Humanmedizin. Während der
vorklinischen Semester belegte ich auch
Kurse in den Fächern Jura und Französisch.
Zwei Semester des klinischen Abschnittes
studierte ich an der Universität Dijon
(Innere Medizin/Kardiologie) und an der
Universität Nizza (Chirurgie).
Die ärztliche Prüfung habe ich am 17. Oktober
1984 in Mainz bestanden.

Approbation: Am 4. Dezember 1984 wurde mir in Mainz die
Approbation als Arzt erteilt.

Ärztliche
Tätigkeit: Als Truppenarzt arbeitete ich vom 2. Januar
1985 im Panzeraufklärungsbataillon 3 in
Lüneburg. Seit dem 1. September 1985 bin ich
als Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik
des Städtischen Klinikums Karlsruhe tätig.

